

Universidade Federal de Pelotas
Escola Superior de Educação Física e Fisioterapia
Programa de Pós Graduação em Educação Física



Tese

**Alterações do tecido adiposo promovidas por diferentes protocolos de
treinamento físico seguidos por período de destreino**

Alex Sander Souza de Souza

Pelotas, 2024

Alex Sander Souza de Souza

**Alterações do tecido adiposo promovidas por diferentes protocolos de
treinamento físico seguidos por período de destreino**

Tese apresentada ao Programa
de Pós- Graduação em
Educação Física da Escola
Superior de Educação Física e
Fisioterapia da Universidade
Federal de Pelotas, como
requisito parcial à obtenção do
título de doutor em Educação
Física.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Boscolo Del Vecchio
Coorientador: Prof. Dr. Rafael Bueno Orcy

Pelotas, 2024.

S719a Souza, Alex Sander Souza de

Alterações do tecido adiposo promovidas por diferentes protocolos
de treinamento físico seguidos por período de destreino
[recurso eletrônico] / Alex Sander Souza de Souza ; Fabricio Boscolo
Dell Vecchio, orientador. — Pelotas, 2024.
98 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Educação
Física, Escola Superior de Educação Física e Fisioterapia, Universidade
Federal de Pelotas, 2024.

1. Exercício. 2. Lipídios. 3. Tecido adiposo. 4. Síndrome geral da
adaptação. I. Vecchio, Fabricio Boscolo Dell, orient. II. Título.

Elaborada por Daiane de Almeida Schramm CRB: 10/1881

Alex Sander Souza de Souza

Alterações do tecido adiposo promovidas por diferentes protocolos de treinamento físico seguidos por período de destreino

Tese aprovada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Educação Física, ao Programa de Pós Graduação em Educação Física da Escola Superior de Educação Física e Fisioterapia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Educação Física

Data da defesa: 17 de dezembro de 2024

Banca examinadora:

Prof. Dr. Fabrício Boscolo Del Vecchio (orientador)

Doutor em Educação Física pela Universidade Estadual de Campinas

Prof. Dr. Eraldo dos Santos Pinheiro (Programa de Pós-Graduação em Educação Física)

Doutor em Ciências do Movimento pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Gustavo Dias Ferreira (Programa de Pós-Graduação em Educação Física)

Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Victor Coswig (Programa de Pós Graduação Ciências do Movimento Humano)

Doutor em Educação Física pela Universidade Federal de Pelotas

Agradecimentos

Este trabalho representa não apenas a conclusão de uma etapa acadêmica, mas também o reflexo do apoio e da dedicação de pessoas que tornaram esta jornada possível. À minha mãe, minha maior incentivadora, que apesar de todo as dificuldades me mostrou que o estudo, a sabedoria, eram bens valiosos e que me permitiriam voar. Minhas duas irmãs, minha eterna gratidão por estarem sempre ao meu lado, oferecendo amor, força e palavras de incentivo que me trouxeram até aqui.

À minha esposa, companheira fiel e inspiração constante, e ao meu filho, Miguel, cuja presença e alegria renovaram minha motivação em cada desafio. Sem o amor, a paciência e o apoio de ambos, este caminho teria sido muito mais difícil.

Expresso também meus profundos agradecimentos ao meu orientador Fabrício Boscolo Del Vecchio, pela orientação e pela confiança depositada ao longo deste percurso, assim como ao meu co-orientador, Rafael Bueno Orcy, cujas contribuições e visão foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Aos meus colegas de pesquisa, em especial ao Gabriel Siqueira, com quem compartilhei aprendizados, descobertas e experiências inovadoras, sou grato por cada momento que juntos estivemos.

A todos, meu mais sincero agradecimento.

Resumo

SOUZA, Alex Sander Souza de. **Alterações do tecido adiposo promovidas por diferentes protocolos de treinamento físico seguidos por período de destreino.** Orientador: Fabrício Boscolo del Vecchio. 2024. 85f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Escola Superior de Educação Física e Fisioterapia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2024.

Síndrome geral da adaptação e o modelo de supercompensação são temáticas frequentemente aplicadas na ciência do exercício. Mudanças metabólicas em resposta a estímulos decorrentes de exercícios podem promover efeitos compensatórios em diferentes sistemas, incluindo tecidos orgânicos e substratos energéticos. Tem sido identificado que protocolos específicos de treinamento podem promover efeito compensatório em concentrações de substratos energéticos e tecidos corporais. Neste sentido, evidências prévias sugerem que o tecido muscular e o tecido adiposo também apresentam efeito compensatório. Porém, não há investigações específicas comparando efeitos compensatórios de exercício intermitente em alta intensidade e contínuo de intensidade moderada na gordura corporal. A presente tese de doutorado constrói, portanto, a hipótese de que, ao se considerar que a gordura é tecido essencial e fonte energética primária para exercícios contínuos de intensidade moderada, este tipo de esforço poderia promover compensação e efeitos adversos ligados a fatores obesogênicos após período de destreinamento. Portanto, esta resposta biológica foi investigada para determinar se o efeito de compensação é ou não dependente dos protocolos de exercício. Com isso, o objetivo da presente tese foi investigar os efeitos de diferentes modelos de exercício na celularidade dos tecidos, e especificamente quanto a processos supercompensatórios no período de destreinamento. Para tal foram conduzidos: i) revisão sistemática da literatura com metanálise sobre os efeitos do destreinamento físico sobre a massa dos adipócitos e ii) estudo experimental, no qual, ratos foram alocados em três grupos: a) Treinamento contínuo de intensidade moderada (TCIM); b) Treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI); e c) Grupo controle (GC). Os animais se exercitaram em esteira durante oito semanas e acompanhados por quatro semanas após a interrupção da prática do exercício físico. Foram avaliadas variáveis morfométricas, no período de

base, após oito semanas de treinamento e depois de quatro semanas de destreinamento. A partir do resultado do estudo de intervenção percebeu-se que houve aumento da área de tecido adiposo perilombar e perirenal após destreino, menor peso de tecido adiposo perilombar no TIAI e TCIM quando comparado ao GC; TIAI e TCIM apresentaram menores valores médios de peso do tecido adiposo perirrenal quando comparados ao GC. Por fim a porcentagem de declínio da glicemia foi mais significativa no grupo HIIT quando comparado ao GC. Já os resultados obtidos a partir da metanálise revelaram que, a massa de adipócitos e a massa corporal foram menores em ratos treinados (sejam submetidos a TIAI ou TCIM) em comparação ao grupo controle. No entanto, não houve efeito significativo na área de adipócitos, diâmetro de adipócitos ou resistência à insulina. Esta tese evidencia que tanto o TIAI quanto o TCIM podem minimizar os efeitos compensatórios da massa de tecido adiposo após o destreinamento. O TIAI, em particular, mostrou benefícios adicionais no controle glicêmico, os resultados da metanálise corroboram esses achados.

Palavras-chave: Exercício; Lipídeos; Tecido Adiposo; Síndrome Geral da Adaptação

Abstract

SOUZA, Alex Sander Souza de. **Changes in adipose tissue promoted by different physical training protocols followed by a detraining period.** Advisor: Fabrício Boscolo del Vecchio. 2024. 85f. Thesis (Doctorate in Physical Education) – Escola Superior de Educação Física e Fisioterapia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2024.

General adaptation syndrome and the overcompensation model are frequently applied themes in exercise science. Metabolic changes in response to exercise-induced stimuli can promote compensatory effects in different systems, including organic tissues and energy substrates. It has been identified that specific training protocols can promote compensatory effects in concentrations of energy substrates and body tissues. In this sense, previous evidence suggests that muscle tissue and adipose tissue also present compensatory effects. However, there are no specific investigations comparing compensatory effects of high-intensity intermittent exercise and moderate-intensity continuous exercise on body fat. Therefore, this doctoral thesis builds the hypothesis that, considering that fat is an essential tissue and primary energy source for moderate-intensity continuous exercise, this type of effort could promote compensation and adverse effects linked to obesogenic factors after a period of detraining. Therefore, this biological response was investigated to determine whether or not the compensatory effect is dependent on exercise protocols. Therefore, the objective of this thesis was to investigate the effects of different exercise models on tissue cellularity, and specifically on supercompensatory processes during the detraining period. For this purpose, the following were conducted: i) a systematic review of the literature with meta-analysis on the effects of physical detraining on adipocyte mass and an ii) experimental study, in which rats were allocated into three groups: a) Moderate-intensity continuous training (MICT); b) High-intensity interval training (HIIT); and c) Control group (CG). The animals exercised on a treadmill for eight weeks and were monitored for four weeks after stopping physical exercise. Morphometric variables were evaluated at baseline, after eight weeks of training, and after four weeks of detraining. From the results of the intervention study, it was observed that there was an increase in the area of perilumbar and perirenal adipose tissue after detraining, and

lower weight of perilumbar adipose tissue in the MICT and MICT when compared to the CG; HIIT and MICT showed lower mean values of perirenal adipose tissue weight when compared to the CG. Finally, the percentage of decline in glycemia was more significant in the HIIT group when compared to the CG. The results obtained from the meta-analysis revealed that adipocyte mass and body mass were lower in trained rats (whether submitted to HIIT or MICT) compared to the control group. However, there was no significant effect on adipocyte area, adipocyte diameter or insulin resistance. This thesis shows that both HIIT and MICT can minimize the compensatory effects of adipose tissue mass after detraining. HIIT, in particular, showed additional benefits in glycemic control, and the results of the meta-analysis corroborate these findings.

Keywords: Exercise; Lipids; Adipose Tissue; General Adaptation Syndrome

Sumário

Apresentação.....	11
Capítulo 1- Projeto de tese aprovado pela banca examinadora em outubro de 2022.....	13
Alterações do tecido adiposo promovidas por diferentes protocolos de treinamento físico seguidos por período de destreino.....	13
1- Introdução.....	14
2. Objetivos	17
2.1. Objetivos Gerais	17
2.2. Objetivos Específicos	17
3. Hipóteses	17
4. Revisão de literatura	18
4.1. Compensação de substratos energéticos.....	19
4.1.1. Paradoxo dos lipídeos intramusculares.....	22
4.2. Compensação de tecidos	23
4.3. Compensação do tecido adiposo	25
4.3.1. Efeitos compensatórios após lipoaspiração e cirurgia bariátrica	25
4.3.2. Compensação após crioterapia	27
4.4. Evidências de suporte dos efeitos compensatórios do exercício físico na gordura corporal.....	28
4.5. Exercícios Intermittentes em Alta Intensidade como alternativa	31
4.6. Possíveis mecanismos de suporte à hipótese	33
5. Materiais e métodos	37
5.1. Estudo 1: Impacto do destreinamento físico no tamanho e na massa de células adiposas: uma revisão sistemática com metanálise.....	37
5.2. Estudo 2: Analise dos efeitos crônicos do TIAI e do ECMI, em 8 semanas de treinamento, seguido de 4 semanas de destreino, em ratos Wistar, adultos	38
5.2.1. Tipo de estudo e caracterização das variáveis	38
5.2.2. Casuística e condições ambientais de sobrevivência	38
5.2.3. Delineamento experimental (Figura 4).....	39

5.2.4. Protocolo de avaliação.....	39
5.2.5. Protocolo de intervenção e programas de treinamento.....	40
5.2.6. Teste de capacidade máxima de corrida (CMC)	41
5.2.7. Grupo de exercício contínuo de moderada intensidade (GEC)..	41
5.2.8. Grupo de treinamento intervalado de alta intensidade (GTI).....	41
5.2.9. Morfometria.....	42
5.2.10. Determinação da resistência à Insulina geral	42
5.2.11. Determinação dos tamanhos dos adipócitos e miócitos e preparações histológicas	43
5.2.12. Análise estatística	43
5.3. Aspectos éticos do estudo com experimentação animal	44
7.Cronograma	45
Referências	46
Capítulo 2- Estudo de revisão sistemática com metanálise.....	55
Effects of physical detraining on adipose tissue in animal models: a systematic review with meta-analysis	55
Abstract.....	56
Introduction	57
Methods.....	58
Results	59
Discussion	67
Conclusion.....	71
Capítulo 3- Estudo publicado na revista Retos em maio de 2024.....	74
Chronic effects of training and subsequent physical detraining on histology and morphometry of adipose tissue in adult Wistar rat.....	74
Chronic effects of training and subsequent physical detraining on histology and morphometry of adipose tissue in adult Wistar rats	75
Introduction	76
Materials and methods.....	76
Type of study	76
Casuistic and environmental survival conditions.....	76
Design.....	77
Intervention protocol and training programs	78

Determination of general insulin resistance.....	79
Determination of adipocyte areas and histological preparations.....	79
Statistical analysis	79
Results.....	79
Discussion	81
Conclusion	83
References	83
Conclusão	86
Apêndices	87
Apêndice A- Diário de pesquisa.....	88
Apêndice B- Estratégia de busca.....	95

Apresentação

Esta tese, composta por três capítulos, explora as alterações no tecido adiposo promovidas por diferentes protocolos de treinamento físico seguidos por um período de destreino. O Capítulo 1 apresenta o projeto de qualificação, onde são delineados o contexto e as questões centrais da pesquisa. O Capítulo 2 inclui uma revisão sistemática com metanálise, não submetida a nenhum periódico científico, com intensão de submete-la ao International Journal of Obesity, classificada como A1 sobre o impacto de diferentes métodos de treinamento na composição corporal e no metabolismo, buscando elucidar o papel do treinamento físico e do destreino na modulação do tecido adiposo. Por fim, o Capítulo 3 se dedica a um estudo experimental com modelo animal, permitindo uma análise aprofundada das mudanças morfológicas e funcionais do tecido adiposo em resposta ao destreino.

Nos últimos anos, houve um aumento notável no volume de pesquisas sobre emagrecimento e controle de peso. Uma busca simples no PubMed pelo termo “perda de peso” revela que no ano de 2000 foram publicados aproximadamente 2.500 estudos, enquanto em 2023 esse número saltou para 11.176, evidenciando o interesse crescente pelo tema. No entanto, apesar desse aumento nas pesquisas sobre emagrecimento, ainda há lacunas relevantes no entendimento dos mecanismos que levam ao reganho de peso, especialmente após um período de destreinamento físico. São áreas ainda pouco exploradas como alterações morfométricas e histológicas do tecido adiposo, a variabilidade na sensibilidade à insulina e os processos de supercompensação que ocorrem quando a prática regular de exercício é interrompida.

Essas questões são relevantes considerando que o reganho de peso é um desafio comum entre indivíduos que buscam manter o peso após o emagrecimento. Essa alteração é influenciada por uma série de fatores que incluem aspectos psicológicos, comportamentais, dietéticos e de atividade física. Estudos sugerem que o tipo de exercício realizado durante o período de perda de peso pode exercer uma influência significativa na tendência ao reganho, em parte devido aos diferentes efeitos que modalidades de exercícios podem ter sobre o metabolismo e a plasticidade do tecido.

Assim, o objetivo central desta tese é investigar como diferentes protocolos de treinamento físico impactam o tecido adiposo e, consequentemente, o controle do

peso corporal após o destreino em um ambiente experimental controlado. Ao estudar a resposta do tecido adiposo a esses protocolos, espero contribuir com informações que possam orientar estratégias mais eficientes na prescrição de exercícios, especialmente para indivíduos com histórico de reganho de peso. A pesquisa busca ampliar o entendimento sobre as adaptações celulares e moleculares do tecido adiposo e como o exercício pode modular esses processos, mesmo quando interrompido.

Ao longo dos capítulos, esta tese espera oferecer contribuições úteis ao campo do controle de peso e da composição corporal, ao abordar tanto aspectos práticos quanto as teorias da prescrição de exercícios e dos efeitos do destreino. Com isso, pretende-se não apenas esclarecer as dinâmicas de perda e reganho de peso, mas também fornecer uma base científica sólida para o desenvolvimento de programas de exercícios físicos que promovam a manutenção de uma composição corporal saudável, mesmo diante das interrupções e desafios que ocorrem na prática cotidiana.

Capítulo 1- Projeto de tese aprovado pela banca examinadora em outubro de 2022.

Alterações do tecido adiposo promovidas por diferentes protocolos de treinamento físico seguidos por período de destreino

1- Introdução

Reconhece-se que diferentes estímulos estressores desenvolvem diversas respostas biológicas positivas e negativas (SANCHIS-GOMAR et al., 2012). Tais respostas decorrem de mecanismo fisiológico denominado Síndrome Geral da Adaptação (SGA), definida como a soma de todas as reações sistêmicas não-específicas realizadas pelo organismo que sofreu determinado estresse (SELYE, 1936), a qual contribui sobremaneira para a adaptação orgânica (BATTISTUZZI, 2011). Entre os agentes estressores existentes, encontra-se o exercício físico, e se reconhece que suas variadas composições geram estresses diversos, que deflagram ajustes orgânicos múltiplos, participantes do processo conhecido como supercompensação (SCHNEIDER et al., 2009). Assim, depois de receber estímulos estressores, o organismo passa por período de prejuízo orgânico e, desde que sejam oferecidas condições adequadas de recuperação, ocorre a supercompensação, ou seja, é gerado nível superior de resiliência orgânica (VIRU, 2002).

As respostas supercompensatórias frente a agentes estressores de tecidos específicos foram observadas nas mais distintas situações. Em relação ao tecido ósseo, a realização de exercícios físicos proporciona aumento do estresse mecânico, o que eleva a densidade mineral e a resistência óssea (GUNTER et al., 2008). De forma semelhante, quando o tecido muscular esquelético é submetido a estímulos constantes, como o treinamento de força progressivo, registra-se alargamento da área transversal de miofibrilas, aumento da quantidade de proteínas contráteis e incremento da massa muscular (FLANN et al., 2011). Adicionalmente, o mesmo ocorre com diferentes substratos energéticos: i) o glicogênio, armazenado no tecido muscular esquelético e fígado, é depletado durante esforços físicos e, após nutrição e descanso adequados, observa-se que seus estoques são refeitos e aumentados pelo efeito de supercompensação (ACHESON et al., 1988) e ii) fosfocreatina e ATP muscular, quando depletados em situações de exercícios de alta intensidade, após recuperação adequada, também exibem efeito supercompensatório (HARGREAVES et al., 1998). iii) Assim como os triglicerídeos e os lipídios intramiocelulares, que após serem depletados a partir de exercícios contínuos de moderada intensidade, e com dieta adequada para tal recuperação, parecem supercompensarem após 48h (VAN LOON, 2003) e 72H (LARSON- MEYER, 2002) da sessão de treino.

Neste contexto, estudos experimentais indicam que o exercício contínuo, com

predomínio da via energética aeróbia, intensidade baixa a moderada e longa duração (ECMI), mobiliza o tecido adiposo de modo elevado (MARTIN, 1996). Esse estímulo estressa depósitos de gordura de modo agudo durante o esforço, fazendo com que substratos relacionados ao tecido adiposo (triglicerídeos, ácido graxo livre e glicerol) passem à circulação, o que poderia ocasionar redução da adiposidade e mudanças favoráveis no perfil lipídico (SENE-FIORESE et al., 2008). No entanto, assim como outros elementos biológicos, o tecido adiposo tende a aumentar após ser estressado (BENATTI et al., 2012), inclusive depois da realização de exercícios aeróbios com intensidades leves e moderadas, predominantemente oxidativos (LAMBERT et al., 1994; KUMP E BOOTH, 2005).

Para demonstrar a supercompensação após cessação do esforço, Sertie et al. (2013) quantificaram os efeitos da interrupção do treinamento contínuo moderado em esteira (1h/dia, 5 dias/semana, 50 – 60% VO₂máx) sobre o metabolismo e celularidade do tecido adiposo periepididimal de ratos Wistar. Os animais foram divididos em três grupos: 1) treinado durante todo o período, 2) treinado nas primeiras 8 semanas e destreinado nas 4 semanas restantes e 3) sedentário, a intervenção teve duração de 12 semanas. A análise do tamanho dos adipócitos do tecido branco periepididimal revelou diferenças significantes entre grupos. A área de secção transversal dos adipócitos foi estatisticamente maior no grupo 2 em comparação aos grupos 1 e 3 ($3.474 \mu\text{m}^2 \pm 68,8$; $1.945,7 \mu\text{m}^2 \pm 45,6$; $2.492,4 \mu\text{m}^2 \pm 49,08$, respectivamente, $p < 0,05$), havendo indícios também de aumento na expressão do gene PPARy, o qual é indicador favorável a adipogênese (SERTIE et al., 2013).

Para justificar o comportamento de supercompensação, são apresentados dois mecanismos possíveis. O primeiro envolve o efeito do exercício na sensibilidade à insulina (SI), ou seja, exercícios do tipo ECMI promovem melhora na SI, especialmente no tecido hepático e adiposo (MALIN et al., 2016), que perdura durante o destreinamento (SERTIE et al., 2015). Deste modo, a ação da insulina, que é potente fator lipogênico e adipogênico, facilitaria a captação de glicose e o ambiente para síntese de triglicerídeos. Uma segunda perspectiva associa o aumento da atividade da enzima lipase lipoprotéica (LPL) à redução da lipólise pela diminuição do dispêndio energético de repouso e redução da atividade termogênica de repouso (e também por ação da insulina) após exercícios moderados (APPLEGATE et al., 1984; SIMSOLO et al., 1993; DESPRÉS et al., 1984).

Sertie et al. concluíram que a capacidade de captação de glicose pelos adipócitos de animais destreinados aumenta em comparação aos de animais que permaneceram sedentários, provavelmente em decorrência da entrada mais intensa de glicose nas células adiposas dos ratos destreinados, fazendo com que mais substrato fique disponível para a síntese de triacilglicerol (SERTIE et al., 2015). Este fenômeno poderia contribuir para o reganho de peso. Nesse estudo, Sertie colocou ratos Wistar a realizarem exercícios durante 12 semanas, os animais foram divididos em 2 grupos: 1) treinado nas primeiras 8 semanas e destreinado nas 4 semanas restantes e 2) sedentário. Foi realizado exercícios em esteira rolante por 60 min/dia, 5 dias/semana por 8 semanas, a 50-60% da capacidade máxima de corrida. Observou-se, ainda, que as células periepididimais do grupo que treinou e cessou o treinamento por quatro semanas tiveram maior capacidade de oxidação da glicose em resposta à estimulação insulínica (34,55%) em comparação com as do grupo sedentário ($p<0,05$). Uma possível justificativa para que isso ocorra é a entrada mais intensa de glicose nas células adiposas dos ratos que passaram por período de exercícios seguido de destreinamento, fazendo com que mais substrato fique disponível para a síntese de triacilglicerol (SERTIE et al., 2015).

Por outro lado, tem se constatado que o exercício intermitente de alta intensidade (EIAI), modalidade que envolve a relação entre esforços curtos (6 segundos a 5 min) em alta intensidade (acima do limiar anaeróbio) e pausas subsequentes (GAITANOS et al., 1993; LAURSEN, 2002) pode se constituir como estratégia eficiente na redução da obesidade e no controle do ganho de peso (TALANIAN et al., 2007; ZAMBON et al., 2009; SHIRAEV, 2012). Neste contexto, estudos experimentais indicam que o EIAI parece proporcionar modificações significativas em enzimas com função relevante no processo de oxidação de ácidos graxos, e mostra forte correlação com a capacidade muscular de oxidar ácidos graxos livres (TERADA et al., 2004), principalmente em momentos com ausência do exercício. Quanto aos mecanismos envolvidos, este modelo de esforços tenderia a não apresentar supercompensação do tecido adiposo por: i) não aprimorar, ao menos de modo agudo, a SI (BRESTOFF et al., 2009; METCALF et al., 2016), ii) gerar dano muscular e estresse metabólico que, durante destreinamento, aumento a taxa de lipólise por elevar o dispêndio energético, o consumo de oxigênio pós exercício (EPOC), a termogênese de repouso e o volume de massa muscular (GREER et al.,

2015; PAOLI et al., 2015), e, por fim, iii) promover elevadas concentrações de lactato durante os exercícios, o que inibiria a lipólise (LIU et al., 2009) e, portanto, direcionaria o efeito compensatório ao glicogênio (ACHESON et al., 1988).

2. Objetivos

2.1. Objetivos Gerais

Analisar os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) e do exercício contínuo de moderada intensidade (ECMI) e subsequente destreinamento em parâmetros histológicos e morfométricos do tecido adiposo.

2.2. Objetivos Específicos

Estudo 1- Averiguar na literatura já existente o efeito do destreinamento físico no tecido adiposo e as respostas fisiológicas associadas ao reganho de gordura.

Estudo 2- Analisar os efeitos do ECMI e TIAI, antes e após períodos de treinamento e destreinamento, em variáveis relacionadas a adipogênese e lipogênese de ratos Wistar, a saber:

1. Morfometria: Massa Corporal (MC), Índice de Lee e massa adiposa branca perilombar, visceral perirenal e epididimal e marrom subescapular.
2. Determinação da tolerância a insulina
3. Determinação da tolerância a glicose
4. Histologia: Tamanho dos adipócitos

3. Hipóteses

Hipotetiza-se que a manipulação das variáveis, referentes ao tempo e intensidade dos estímulos, relacionadas aos exercícios físicos aeróbios contínuos e intermitentes, estressa os sistemas orgânicos de modo diferente, e proporciona modelos variados de supercompensação tecidual. Ou seja, em médio e longo prazo o exercício contínuo, oxidativo por natureza, pode estimular aumento do tecido adiposo em maior magnitude (SERTIE et al., 2013) que o exercício intermitente, predominantemente glicolítico. Além disso, hipotetiza-se que o principal mecanismo para este desfecho envolva fatores relacionados à sensibilidade à insulina.

Dessa forma, quanto à morfometria especialmente em relação à massa Corporal (MC), massa adiposa branca perilombar, visceral perirenal e marrom

subescapular, acredita-se que no período avaliativo pós-destreino estas variáveis terão seus índices aumentados em razão do efeito compensatório pós-estresse (SERTIE, 2013). A determinação de resistência à insulina geral deve mostrar diminuição no tecido adiposo como um todo e por isso deve haver aumento no tamanho e número de adipócitos (SERTIE, 2015).

4. Revisão de literatura

A Síndrome Geral da Adaptação, proposta por Selye, refere-se a reações fisiológicas não específicas em resposta a aplicação de diferentes estressores orgânicos (SELYE, 1936). A partir desta definição, três estágios (Alarme, Resistência e Exaustão) são sugeridos. A fase de alarme é a reação em resposta a um estímulo que ativa a reação de “luta ou fuga” pelo sistema nervoso simpático e induz elevada mobilização de recursos. A fase de resistência indica uma compensação parassimpática com intenção de promover retorno do sistema nervoso aos níveis normais. Finalmente, a fase de exaustão é caracterizada pela perda da capacidade de resistência, que causa manutenção da ativação da fase de alarme de modo crônico e pode gerar problemas de saúde, caso não seja resolvida (SELYE, 1936).

Hormese é quando a exposição a uma pequena dose de uma substância nociva produz efeitos benéficos ao organismo. “o que não te mata te fortalece”, essa ideia envolve uma resposta adaptativa ao estresse inicial, e é chamada de hormese de resposta ao estresse (LI, 2019). O estresse, ou a nocividade não são uma característica intrínseca de qualquer substância, é a dose e o tempo de exposição que determinam a toxicidade. Dá mesma forma que o “benéfico” também depende do contexto. Logo, a hormese parece ser bifásica, com efeito dose resposta diferentes, sendo dependente do tempo e da dose. Um efeito positivo da restrição calórica no metabolismo da glicose pode acarretar em perda de massa muscular de forma significativa. Um nível moderado de exercício reduz o nível de citocinas pró-inflamatórias e estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias em indivíduos saudáveis, já o excesso, pode induzir a liberação de citocinas pró- inflamatórias e inibir a liberação de produções anti-inflamatórias (LI, 2019).

Na década de 50, Yakovlev (1955) propôs o modelo de supercompensação, no qual a carga aplicada poderia estar associada com a primeira e a segunda fase da teoria de Selye. Após a aplicação de carga ocorre uma fase aguda de redução da

capacidade de trabalho e o subsequente retorno aos valores de base. Quando o estágio de exaustão não é induzido e a recuperação é completa, é esperado efeito compensatório com aumento da capacidade de trabalho, processo que é chamado de fase de supercompensação (YAKOVLEV, 1955).

Neste sentido, efeitos compensatórios já foram fortemente demonstrados a partir de diferentes agentes estressores relacionados a protocolos de exercício em duas perspectivas distintas: tecidos específicos e substratos energéticos. Para o primeiro, a prática de exercícios apresenta impacto compensatório em ossos (GUNTER et al., 2008), músculos esqueléticos (FIATARONE et al., 1990) e cardíacos (MIHL et al., 2008) e no tamanho do hipocampo (ERICKSON et al., 2011). Concordando, quando se consideram substratos energéticos, estoques de fosfagênios (ATP e PCr) (HARGREAVES et al., 2011), concentrações de glicogênio muscular (BERGMAN et al., 2010) e cerebral (HERD et al., 1998) e triglicerídeos plasmáticos (RASMUS et al., 2008) também apresentaram supercompensação induzida por exercícios. Além disso, o efeito compensatório no tecido adiposo já foi demonstrado em resposta a estratégias invasivas como a lipoaspiração em humanos (SANO et al., 2012) e em ratos (MATSUI et al., 2012). Considerando isto, sugere-se que o tecido adiposo, um importante estoque energético que exerce um papel importante na evolução humana (BENATTI et al., 2012) e fonte primária para exercícios de baixa a moderada intensidade (60-65% VO₂máx) (LING et al., 2014; GESTA et al., 2007), poderia também apresentar comportamento de supercompensação durante períodos de destreinamento após ECMI.

4.1. Compensação de substratos energéticos

Fontes energéticas primárias durante o exercício envolvem estoques de fosfagênios musculares (ATP e PCr), glicogênio e oxidação de carboidratos e ácidos graxos livres (FFA) para ressíntese de ATP (GASTIN, 2001). Considerando isto, efeitos compensatórios relacionados com substratos energéticos e exercício têm sido apresentados em alguns estudos (HARGREAVES, et al., 1998, ERICKSON, et al., 2011).

Em exercícios intensos e esforços de curta duração, a depleção de estoques de ATP e de PCr acontece rapidamente, a ressíntese destes substratos em intervalos curtos de recuperação é ineficiente e níveis diminuídos destas fontes de energia

significam perda de potência anaeróbia (BOGDANIS, et al., 1996).

Níveis elevados de PCr foram identificados após exercícios intermitentes de alta intensidade (HARGREAVES, et al., 1998). Depois de três sprints de 30 s de modo all-out em ciclo ergômetro, intercalados por 4 min de recuperação passiva, os sujeitos realizaram 90 minutos de recuperação ativa (30 min 30-35% VO₂pico) e passiva (60 min em decúbito dorsal), antes do quarto sprint. Neste momento (pré 4º sprint), os valores de PCr estavam maiores do que os valores de repouso (pré 1º sprint). Os autores chamaram o fenômeno de "overshoot" (superação) que poderia ser explicado por um aumento da produção de PCr via creatina quinase mitocondrial durante a recuperação.

Respostas similares foram encontradas em fibras do tipo II após 166 segundos (s) de intensa estimulação eléctrica intermitente com oclusão vascular (SODERLUND et al., 1991). As biópsias musculares ocorreram 20s, 60s, 5 min e 15 min após o estímulo, e nesta última coleta PCr estava significativamente maior do que valores de repouso. Além disso, Parra et al. (2000) compararam 14 sessões de treinamento de alta intensidade com diferentes distribuições das sessões (2 semanas, 7d / semana versus 6 semanas, descanso entre as sessões de 2d). As sessões compreendiam sprints de 30s *all-out* com 12 min de descanso, atingindo máximo de sete *sprints* máximos de 15s e sete sprints supra máximos de 30s. Após o período de treinamento, concentrações de repouso de PCr foram superiores aos valores pré treino apenas no grupo de programa curto (PARRA et al., 2000).

Por outro lado, em idosos, seis meses de treinamento de endurance ou de força não induziram efeitos compensatórios no conteúdo de repouso de ATP muscular e PCr (JUBRIAS, 2001). Primeiramente, esse resultado pode ser explicado pelo momento de coleta pós-treinamento, que ocorreu 10 dias após o término do exercício e pode incluir efeito de destreinamento; e, em segundo lugar, porque os exercícios propostos não foram focados nestas fontes energéticas, uma vez que o treinamento de endurance parece ter maior contribuição aeróbia, enquanto o de força parece ser mais glicolítico (GASTIN, 2001). Na verdade, o efeito compensatório de PCr não foi mostrado em 1,5 min depois de *sprint* isocinético de alta intensidade de 25 s, mostrando níveis mais baixos do que concentrações de repouso pré exercício (KARATZAFERI, et al., 2001). Parece que sprint único ou recuperação curta (1,5 min) não são suficientes para induzir adaptações nas concentrações de PCr e no *pool*

enzimático relacionado à sua hidrólise. De fato, após 5 semanas de treinamento de *sprints* de 2-min (6-10x em 92-111% do VO₂pico) com 1 ou 3 min de recuperação passiva, valores de PCr de repouso não diferiram em relação aos níveis basais (EDGE et al., 2013), provavelmente porque a demanda anaeróbia foi insuficiente devido à contribuição aeróbia elevada em *sprints* com esta duração (GASTIN, 2001).

Considerando as concentrações de glicogênio, o efeito compensatório parece estar mais bem estabelecido que nos fosfagênicos e os mecanismos de supercompensação do glicogênio estão relacionados ao aumento do transporte de glicose estimulado por insulina e ativação da enzima glicogênio sintase em resposta ao exercício, levando a aumento da ressíntese de glicogênio intramuscular (JENSEN, 2012). Investigando respostas agudas, Sano et al. (2012) mostraram aumento nos estoques de glicogênio de ratos a partir de diferentes protocolos de exercício de natação que envolveram exercício intermitente em alta intensidade (8 x 20s com carga de 18% da BM x 40s de descanso) e ECMI (3h sem peso). Os autores concluíram que ambos os protocolos reduziram a resistência à insulina, o que induziu supercompensação de glicogênio a níveis mais elevados do que os ratos sedentários, independente da diferença de tempo total de exercício (160 s vs 3 h), mas com diferentes picos de taxa de ressíntese após a realimentação, já que a alta intensidade apresentou pico nas primeiras 4 horas e protocolo de baixa intensidade entre 4-8 horas. Adicionalmente, ratos treinados (natação longa, 5 semanas, 6 h/d, 5d/sem) foram comparados com destreinados e foi encontrado efeito compensatório na concentração de glicogênio após 4 h, 24 h e 48 h após protocolo de indução da depleção de glicogênio (NAKATANI; 1997). Os autores indicam que esta adaptação ao treinamento pode melhorar o exercício de endurance devido à recuperação mais rápida por ingestão de carboidratos e prolongar o tempo até a exaustão durante o exercício extenuante. Em acordo, períodos de recuperação ativa/passiva de 90 min parecem ser insuficientes para promover efeito compensatório de glicogênio após três *sprints all-out* de 30 s intercalados por 4 min de recuperação (HARGREAVES et al., 1998), o que sugere demanda por tempo superior para que ocorra ressíntese desse substrato.

Em uma perspectiva de longo prazo, ratos nadaram 60 min/d entre 80% e 90% do limiar de lactato, seis vezes por semana, durante 12 semanas e o efeito compensatório no glicogênio foi significativamente diferente apenas na última semana

em comparação à linha de base, à quarta e à oitava semanas (DE ARAUJO et al., 2013). Da mesma forma, protocolos mais intensos (7 sprints de 30 s all-out com 12 min de recuperação) também induziram supercompensação de glicogênio após 14 sessões, independentes da distribuição (2º semana vs 6º semana) dos períodos de repouso (PARRA et al., 2000).

O efeito compensatório induzido pelo exercício na concentração de glicogênio também foi encontrado em outros tecidos (MATSUI et al., 2012). Duas perspectivas foram aplicadas para as respostas de glicogênio: primeiro, durante três semanas, ratos que corriam a 20 m/min por 60 min/d, cinco dias por semana apresentaram concentrações superiores de glicogênio muscular (sóleo) e o cerebral (córtex e hipocampo) do que os ratos sedentários. Em segundo lugar, o efeito de exercício exaustivo (20 m/min até a exaustão) foi também testado e se verificou que, além de músculo esquelético (sóleo e plantar) e fígado, o efeito de compensação ocorreu em todo o cérebro, no córtex, hipocampo, hipotálamo, cerebelo e tronco encefálico. Outro achado importante foi que, para diferentes locais, a resposta compensatória de glicogênio após o exercício exaustivo promoveu diferentes tempos de resposta, sendo mais cedo no cérebro (~ 6 h), seguido pelo músculo esquelético (~ 24 h) e fígado (~ 48 h).

4.1.1. Paradoxo dos lipídeos intramusculares

Ainda em suporte à hipótese principal, é apresentado o paradoxo dos lipídeos intramusculares em sujeitos treinados em exercícios de endurance (GOODPASTER et al., 2001). Este modelo teórico se refere à maior sensibilidade à insulina que pode estar relacionada a uma elevação no estoque de triglicerídeos intramusculares em atletas treinados de endurance (VAN LOON et al., 2006). Apesar de pesquisas falharem em apresentar relação direta entre estas respostas adaptativas, a elevação das taxas de síntese e concentração de triacilglicerol intramuscular (BERGMAN et al., 2010) além da resposta lipêmica total (HERD et al., 1998) parecem já estar estabelecidas em resposta a este modelo de exercício. Neste sentido, Gemmink, et al. (2018), avaliaram a sensibilidade à insulina e o conteúdo de triglicerídeos intramiocelular (TGLIM) em quatro grupos de homens: (i) saudáveis, magros e treinados em resistência; (ii) sedentário saudável e magro; (iii) excesso de peso com diabetes Melitus tipo 2(DM2); e (iv) excesso de peso, mas sem DM2. O conteúdo total

de TGLIM não foi diferente nos atletas e indivíduos com DM2, mas foi aproximadamente 50% menor nos respectivos indivíduos magros e com excesso de peso. A sensibilidade à insulina, foi maior em atletas e menor em indivíduos com DM2, e intermediária em indivíduos controle magros e com sobrepeso (magro > sobrepeso) (GEMMINK; 2018).

Amati e colaboradores (2011) investigaram os níveis de TGLIM, a sensibilidade a insulina (SI) e os níveis de colesterol (total, LDL e HDL) em três grupos de homens (idade $66,2 \pm 0,2$): i) obesos e sedentários; ii) Peso normal e sedentários e iii) Peso normal e treinados em modalidade de endurance. Eles relataram que a SI foi maior nos treinados, quando comparados aos de peso normal e sedentários, que por sua vez foi maior quando comparado aos obesos sedentários. Os níveis de colesterol total e LDL foram semelhantes entre os grupos, porém é importante salientar que a proporção de sujeitos que usavam medicamentos hipolipemiante era diferente (0% nos treinados, 29% nos sedentários com peso normal e 38% nos obesos sedentários). Já o volume de TGLIM foi maior nos treinados e nos obesos sedentários, quando comparados aos sedentários de peso normal (AMATI, 2011).

Em resumo, indica-se que fontes de energia primárias apresentam efeito compensatório em resposta ao exercício; no entanto, deve-se ressaltar que essas respostas são diferentes entre substratos, tem comportamentos diferentes e tempos de resposta distintos e são diretamente dependentes de protocolos de exercícios.

4.2. Compensação de tecidos

Em tecidos orgânicos, o efeito compensatório induzido pelo exercício tem sido documentado em massa óssea, músculos esqueléticos e cardíacos e no hipocampo. Inicialmente, o sistema nervoso parece responder a níveis de atividade física, uma vez que os adultos mais aptos fisicamente apresentam volumes mais elevados na região do hipocampo, que foi associado a melhores índices da memória (ERICKSON et al. 2009). Com base nisto, para investigar os efeitos do exercício em tecido cerebral, Erickson et al. (2011) compararam exercícios aeróbios (40 min a 60-75% Da frequência cardíaca de reserva) com a condição controle composta por alongamentos (13-15 na escala de esforço percebido de Borg) com avaliações após 6 e 12 meses. Os principais resultados indicam que o exercício aeróbio aumentou o volume do hipocampo (~ 2%), o que pode ser mediado por maiores níveis de fator neurotrófico

derivado do cérebro (BDNF), e foi associado a melhorias na memória espacial.

Considerando-se os músculos esqueléticos, respostas de hipertrofia já estão fortemente evidenciadas em reação a programas de exercício, especialmente com cargas mais pesadas (~ 80% de 1RM) no treinamento de força (ACSM, 2009), mas sem efeito após protocolos de ECMI (KONOPKA, 2014). Neste contexto, o treinamento de força de alta intensidade (8 semanas, 3 séries de 8 reps com 6-9s cada e 2 min intervalo) melhorou massa livre de gordura, massa muscular regional, a força e volume do quadríceps, que foi associado a melhorias funcionais em idosos frágeis nonagenários e institucionalizados (FIATARONE et al., 1990).

Na verdade, esse tipo de adaptação parece não ser exclusivamente induzida por cargas elevadas. A fim de investigar os ganhos hipertróficos mediados pelo treinamento, Mitchell et al. (2012) compararam três protocolos de treinamento de força diferentes: i) 3 séries a 30% de 1RM; ii) 1 série a 80% de 1RM; e iii) 3 séries a 80% de 1 RM, durante 10 semanas em uma frequência de 3d/sem. Os principais resultados indicam que, para o ganho de volume no quadríceps, não há diferenças entre 30 e 80% de 1RM, quando três séries são realizadas. Pontua-se que, apesar da maior hipertrofia no grupo a 80% de 1RM, realizar exercícios de força com cargas baixas até a fadiga também pode promover adaptações positivas relacionadas à área transversal e ganhos de força (SCHOENFELD, et al. 2014). Além disso, a resposta de aumento do tamanho do músculo parece ocorrer não só a partir de exercícios de força, uma vez que os programas de treinamento de sprints curtos, que variam entre oito semanas e oito meses, mostraram aumentos significativos tanto em fibras tipo I e II (ROSS, 2001).

As remodelações fisiológicas, que ocorrem após o treinamento sistemático e indicam benefícios físicos relacionados ao coração também são observadas (MIHL et al., 2008). Especificamente quanto às respostas do ventrículo esquerdo, já foi evidenciado que atletas de força e endurance apresentaram formas morfológicas distintas (MORGANROTH et al. 1975). Com base nisso, a hipertrofia do ventrículo esquerdo induzida pelo exercício pode ser encontrada após protocolos de força e endurance, com maior espessura da parede (hipertrofia cardíaca concêntrica) relacionada com o treinamento de força, e maior dilatação (hipertrofia cardíaca excêntrica com aumento da câmara cardíaca) relacionada com endurance (MIHL et al., 2008).

O tecido ósseo é outro exemplo de tecido que apresenta efeito de compensação induzida pelo exercício. Considerando o conteúdo mineral ósseo (CMO), uma intervenção com exercícios aplicados na lógica escolar, com duração de quatorze meses (7 de treinamento e 7 de destreinamento), incluiu protocolos de saltos ou exercícios de alongamento, com avaliações de acompanhamento em 31, 43, 55, 67, 79 e 91 meses do início do estudo, mostrou que o benefício no CMO, especialmente no quadril, foi mantido significativamente maior com protocolos de saltos, depois de quase 8 anos (GUNTER et al., 2008). Próximo a isto, ginastas pré-púberes apresentaram valores mais elevados de CMO que nadadores e sujeitos controle, e os autores sugerem que, apesar de esse benefício parecer dependente da idade e estado da menarca, apenas as atividades de alto impacto foram suficientes para aprimorar o pico de massa óssea (MAÏMOUN et al., 2013). Além disso, dados de diferentes meta-análises também podem dar indicações sobre ganhos ósseos compensatórios relacionados ao exercício: i) Treinamento resistido e protocolos combinados com alto impacto parecem eficazes na preservação da CMO em mulheres na pós-menopausa (ZHAO et al., 2015); ii) prática regular de caminhadas não tem efeito sobre a preservação da CMO da coluna de mulheres na pós-menopausa, mas apresenta efeitos positivos no colo do fêmur (MARTYN-ST JAMES, et al., 2008) e; iii) treinamento resistido de alta intensidade promove aumento da CMO da coluna lombar, mas não o colo do fêmur em mulheres na pré-menopausa (MARTYN-ST JAMES, et al., 2006).

Em resumo, semelhante ao efeito em substratos energéticos, efeitos supercompensatórios em resposta ao exercício parecem ocorrer em diferentes tecidos orgânicos. Conforme indicado anteriormente, estas respostas são diferentes entre os tecidos e apresentam taxa de supercompensação e tempo de resposta diretamente dependentes dos protocolos de exercícios.

4.3. Compensação do tecido adiposo

4.3.1. Efeitos compensatórios após lipoaspiração e cirurgia bariátrica

Além da popularidade, a lipectomia parece ser uma alternativa para controlar a gordura corporal e da composição corporal (BENATTI, et al., 2012). No entanto, o efeito de crescimento compensatório de tecido adiposo foi identificado em muitas espécies diferentes após cirurgias de lipoaspiração (MAUER, et al., 2001, HAUSMAN,

et al., 2004), incluindo os seres humanos (BENATTI, et al., 2012). A fim de investigar o mecanismo de compensação no tecido adiposo, HAUSMAN et al. (2004) testaram esta hipótese em um grupo de ratos que tiveram a gordura bilateral do epidídimo removida cirurgicamente e um grupo que sofreu operação simulada. Os resultados indicaram que a gordura mesentérica e retroperitoneal ficou mais pesada nos ratos lipectomizados, após 16 semanas, mesmo sem diferença no balanço energético medido através da ingestão de alimento e o gasto energético. A concentração de norepinefrina, leptina e insulina não mostraram relação com a supercompensação, mas hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos parecem estar relacionadas com fatores sanguíneos, que incluem *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), angiotensina II, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), macrófago estimulador de colônias e fatores de crescimento transformadores (HAUSMAN, et al., 2004).

Um mecanismo adicional foi proposto por Mauer et al. (2001) que, em suma, envolveu uma lipectomia parcial como um desafio para o sistema de regulação de gordura corporal, o que induz a possíveis mudanças em alguns fatores humorais e diminuição na saída do nervo sensorial. Depois disso, as entradas para as zonas de controle cerebrais poderiam induzir um fluxo de saída do sistema nervoso simpático (SNS) do cérebro para o tecido adiposo marrom, medula adrenal e tecido adiposo branco restante. Assim, as respostas podem incluir possíveis reduções na lipólise e aumento da lipogênese (MAUER et al., 2001).

Este efeito compensatório poderia ser reduzido pela atividade física (protocolo 40 min de ECMI combinado ao treinamento de força), o que evitaria a recuperação da gordura (BENATTI, et al. 2012). Por outro lado, é importante levar em conta que, além do controle de peso promovido pela prática de exercício, a expressão dos genes lipogênicos não sofreu alterações (BENATTI, et al. 2012, HIGA, et al. 2012) e, se a expressão genética desempenha algum papel no controle da gordura corporal, este efeito de sinalização para compensação poderia permanecer e gerar a recuperação da gordura no futuro, caso haja interrupção do exercício.

Ortega et al. (2016) avaliaram 33 pacientes obesos, antes e após cirurgia bariátrica, com o intuito de avaliar alterações agudas na expressão de genes-chave na inflamação do tecido adiposo (TA), captação de glicose e lipogênese e adipogênese. Os autores revelaram que a expressão genética de IL-6 e IL-8, no tecido adiposo subcutâneo, aumentou drasticamente de forma aguda, pós cirurgia, 16 e 27

vezes, respectivamente. O TNF-alfa teve um aumento de aproximadamente 2 vezes. Ainda, os autores relatam que os valores de mRNA de citocinas e a expressão de genes associados à captação de glicose o metabolismo lipídico mudaram significativamente após a cirurgia.

4.3.2. Compensação após crioterapia

A criolipólise é uma técnica não invasiva para a redução do tecido adiposo subcutâneo por resfriamento controlado e localizado (AVRAN, 2009). Durante esse procedimento, uma dobra de tecido adiposo é pinçada entre duas placas de resfriamento e a temperatura é reduzida para 0°C. Esse procedimento supostamente desencadeia a apoptose de adipócitos sem afetar o tecido circundante (AVRAN, 2009). Estudos histológicos de modelos pré-clínicos, em suínos, mostram que a criolipólise induz uma resposta inflamatória na qual os adipócitos ficam cercados por neutrófilos, macrófagos e outras células fagocitárias. O procedimento resulta em diminuição do tamanho e desagregação dos adipócitos, o que leva à redução da espessura do tecido adiposo subcutâneo (MANSTEIN, 2008).

Em revisão sistemática, Derek et al. (2017) relataram que há fortes evidências clínicas indicando que a hiperplasia adiposa paradoxal (HAP) é um efeito adverso associado à criolipólise, pois a HPA ocorre no local do tratamento, com prazo de 3 a 9 meses pós-criolipólise, e não há relatos de qualquer mudança na dieta de forma significativa ou alterações de peso por pacientes com HAP. Ainda, os autores indicam que a HAP pode ser multifatorial, podendo estar associada ao sexo, estilo de vida, genética e fatores ambientais. Eles explicam ainda que a possível causa da HAP é porque nem todos os adipócitos são afetados pela criolipólise, o que pode resultar em hiperplasia dos adipócitos remanescentes (DEREK et al. 2017). Corroborando, Jalian et al. (2014) trazem como possíveis causas da HAP a hipertrofia de adipócitos pré-existentes, recrutamento de populações de pré-adipócitos e/ou células-tronco residentes ou circulantes, alterações na expressão de receptores ou fatores solúveis associados ao metabolismo de adipócitos, redução da inervação simpática e lesão hipoxica.

Scott e colaboradores (2015) analisaram alguns casos individuais de HAP após algumas sessões de criolipólise, e indicaram que os tecidos que apresentavam HAP tinham menor número de células intersticiais e de vasos, assim como seus adipócitos

eram menores em volume quando comparado a tecidos sem HAP. Ainda, segundo alguns levantamentos de casos de HAP, os homens tem maiores chances de terem esse efeito adverso após o tratamento de criolipólise (KEANEY et al. 2016; DEREK et al. 2017). A incidência deste efeito é de 1 caso a cada 2 mil ciclos (NIKOLIS et al. 2021). E as áreas mais afetadas são: abdome superior e inferior (61,54%), flancos (15,38%), gordura do sutiã (15,38%) e parte interna das coxas (7,70%) (NIKOLIS et al. 2021).

4.4. Evidências de suporte dos efeitos compensatórios do exercício físico na gordura corporal

Diferentes processos de efeito compensatório induzido por exercícios foram evidenciados em diferentes substratos energéticos e tecidos orgânicos (ACHESON et al., 1988, GUNTER et al. 2008, FLANN et al. 2011). Além disso, o efeito compensatório no tecido adiposo parece estar estabelecido após cirurgia de lipoaspiração como agente estressor (BENATTI et al. 2012). Considerando-se relação entre estes pressupostos, apresenta-se a hipótese de compensação tecidual de adipócitos a partir do efeito estressor de exercícios com elevada ação lipolítica. Em uma visão específica, algumas evidências indicam resultados que podem reforçar esta proposta.

Em primeiro lugar, o efeito compensatório sobre o tecido adiposo após a cessação do exercício não é recente. Dohm et al. (1977) evidenciaram aumento do acúmulo de gordura e maior taxa lipogênica depois de apenas 2 semanas de interrupção do exercício. Alterações metabólicas semelhantes foram encontradas, após duas semanas de destreinamento, em ratos que executaram 50 min/dia, 6 dias/semana a 20 m/min durante seis semanas, independentemente de eles fazerem parte do grupo com alimentação controlada ou com dieta rica em gordura (APPLEGATE et al., 1984). Com base nisso, os autores concluíram que duas semanas de destreinamento resultam em um estado de rápida deposição de lipídios, que poderia representar um estado “pré-obesidade”. Além disso, foi demonstrado que a cessação da atividade física de longo prazo em indivíduos que foram altamente treinados em endurance induziu ganho compensatório de massa gorda (~6,5 kg), além de diminuição do colesterol HDL e aumento do IMC, leptina e colesterol LDL, mesmo com ingestão calórica reduzida (PETIBOIS et al., 2004). Distúrbios no perfil lipídico,

induzidas por destreinamento, incluem aumento dos triglicérides e redução da atividade da lipase lipoproteica plasmática, que têm forte associação com risco cardiovascular. Similar a isso, crianças obesas executaram quatro meses de protocolo ECMI de 40 min e destreinaram para mais quatro meses (GUTIN et al., 1999). Os resultados mostraram aumento da gordura visceral e fatores adicionais de risco cardíaco após o período de destreinamento, sem diferenças na ingestão energética entre grupos com e sem treinamento. Outra informação relevante foi que os adultos saudáveis que reduziram seu número diário de passos [de 10.501 (8.755-12.247) para 1.344 (1.272-1.416) passos] apresentaram elevação de fatores de risco para doenças crônicas como a diminuição da sensibilidade à insulina, a atenuação do metabolismo lipídico pós-prandial, diminuição da massa livre de gordura e aumento da gordura intra-abdominal (OLSEN et al. 2008).

Recentemente, avanços foram feitos sobre respostas no tecido adiposo durante o processo de destreinamento e os mecanismos vêm sendo explorados em modelo animal. Primeiramente, parece que a prática crônica de exercícios de endurance pode provocar redução na lipólise, tanto em adipócitos viscerais quanto subcutâneos (PISTOR et al., 2014). A resposta à cessação da utilização diária da roda de corrida foi investigada em ratos após 5 h e 173 h do bloqueio das rodas e, em resumo, os resultados mostraram um rápido aumento no tecido adiposo após redução aguda na atividade física e uma deficiência na oxidação de gordura por redução na demanda de energia e a expressão da PGC-1á (LAYER et al. 2009). Em um estudo similar, o mesmo grupo de pesquisadores mostrou que a parada súbita da atividade física pode aumentar o risco de esteatose hepática por síntese hepática de ácidos graxos e da formação de malonil-CoA (RECTOR et al., 2008). Para isso, dois mecanismos são propostos pelos autores para o aumento da deposição de lipídeos e de redução da oxidação de ácidos graxos: O primeiro pelo acúmulo intracelular de malonil-CoA, sendo este um substrato para síntese de ácidos graxos saturados de cadeia longa pela via da enzima ácido graxo sintase e, o segundo, o qual sugere que a formação de malonil-CoA pode reduzir a oxidação dos ácidos graxos por inibição da carnitina palmitoiltransferase 1 (CPT-1).

Além disso, Sertie et al. (2013) investigaram alterações metabólicas e na celularidade adiposa após a cessação da atividade física. Para isso, em uma intervenção de 12 meses com o protocolo ECMI, os ratos foram divididos em três

grupos: i) o grupo controle, sem atividade física; ii) grupo treinado, que executou o programa de exercícios por 12 semanas e; iii) grupo destreinado, que se exercitou por 8 semanas e destreinou durante as últimas 4 semanas. Além de outros resultados, o grupo que destreinou mostrou expressão aumentada do gene de adiponectina (relacionada com a quantidade aumentada de adipócitos recentemente diferenciadas), aumento na expressão do gene PPAR γ (favorável a adipogênese), recuperação da lipogênese de novo (após a redução durante o treinamento), atividade enzimática máxima da ácido graxo sintase e málica aumentadas, maior ganho de peso durante as últimas quatro semanas e maior tamanho dos adipócitos do que o grupo controle. Os autores concluíram que as quatro semanas de destreinamento podem aumentar as respostas “obesogênicas” no tecido adiposo branco.

A fim de explicar estes processos, Sertie et al. (2015) compararam um grupo controle a um grupo de destreinados (exercitavam-se por 8 semanas e destreinavam durante mais 4 semanas). Procedimentos envolviam adipócitos isolados com e sem insulina, a fim de medir as taxas de incorporação de glicose e oxidação relacionadas com a lipogênese. Os resultados indicam maior captação de glicose e oxidação no grupo que destreinou quando os adipócitos foram estimulados com insulina. A relação destes resultados e a compensação de massa gorda podem estar relacionadas à maior capacidade lipogênica que eleva a oxidação da glicose para fornecer energia para a síntese e armazenamento de triglicerídeos. Na verdade, enquanto o exercício melhora a capacidade dos adipócitos de absorção e oxidação de glicose, isto parece contribuir para gerar situação vantajosa para compensação do tecido gordo na cessação de exercícios, o que poderia explicar as respostas obesogênicas (AVENELL et al., 2004).

Em resumo, o conteúdo tratado nos três últimos tópicos é sintetizado na Figura 1. Nela estão representados graficamente os diferentes tecidos e substratos energéticos que apresentam efeito compensatório de acordo com a resposta temporal e quanto a magnitude dos efeitos calculada através de delta percentual.

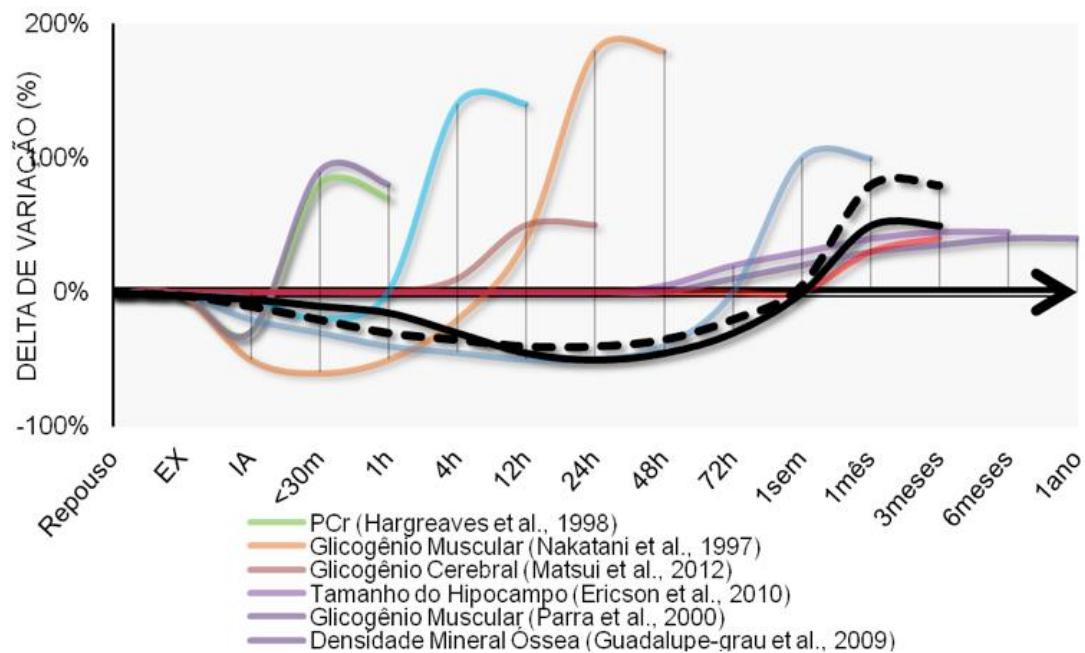


Figura 1 - Efeito compensatório, de acordo com a resposta temporal, em diferentes tecidos e substratos energéticos.

Fonte: Autoria de Coswig, VS. Adaptado de Nakatani et al., 1997; Hargreaves et al., 1998; Parra et al., 2000; Guadalupe-grau et al., 2009; Ericson et al., 2010; Matsui et al., 2012.

4.5. Exercícios Intermittentes em Alta Intensidade como alternativa

O fornecimento de energia aeróbia é derivado da oxidação carboidratos e de gordura (GASTIN, 2001). Especificamente, protocolos ECMI são, por natureza, aeróbios e a contribuição de energia fornecida para atender as demandas de energia é oriunda predominantemente da oxidação de gordura, devido a característica de intensidade moderada, e a zona ideal para a oxidação de gordura (FATmax) parecem estar perto de 60-65% do VO₂máx (ACHTEN et al. 2002). Este tipo de exercício tem sido sugerido para controle e perda de gordura e de peso, mas adultos que adicionam ECMI a rotina, associada a dieta e a terapia comportamental mostraram reduções de apenas 3 kg após 12 e 24 meses (AVENELL et al. 2004). Além de ineficiência dos ECMI para perda de gordura, parece que a recomendação de 150 min por semana (DONNELLY et al. 2009) não é suficiente para perda de peso e prevenção do ganho de peso indesejado (CHURCH et al, 2009), além disso grande parte da população mundial não atinge esse nível de atividade física (HALLAL et al. 2012).

Para evitar a oxidação de gordura durante exercícios e possível compensação posterior, protocolos de exercício alternativo têm sido propostos para induzir igual/maior impacto na perda de peso e perda de gordura com diferentes demandas metabólicas, as quais poderiam prevenir o efeito compensatório no tecido adiposo e redirecionar a diferentes vias energéticas. Como exemplo, exercícios intermitentes em alta intensidade (EIAI) são caracterizados como modalidade que envolve esforços de curta duração (10 s a 5 min) em intensidades acima do limiar anaeróbico intervalados por pausas ativas ou passivas (LAURSEN, 2002). Este modelo de exercício é apresentado como método promissor para promoção de perda de peso (TRAOO et al. 2008, BOUCHTER, 2011) e, com prescrição apropriada, poderia evitar a característica lipolítica dos ECMI (BUCHHEIT, 2013) e efeitos negativos já citados previamente.

A nível celular duas perspectivas poderiam dar suporte a esta indicação, a primeira relacionada à sensibilidade à insulina tecido específica e a segunda relacionada às respostas ao lactato. De acordo com Malin et al. (2006), ao comparar exercício moderado (na intensidade do limiar anaeróbico) e exercício intenso (delta 75 – 75% da diferença entre limiar anaeróbico e VO₂pico) equiparados pelo gasto calórico (200kcal), a sensibilidade à insulina no músculo esquelético melhorou com ambos protocolos de treino. Por outro lado, a resistência à insulina no tecido hepático e adiposo aumentou com os exercícios intensos. Os autores indicam que, apesar de contraditórios quanto aos efeitos positivos do exercício no perfil glicêmico, os achados podem estar relacionados a elevação de hormônios, como GH, cortisol e catecolaminas, provocada por exercícios de alta intensidade. Além disso, este efeito transitório pode estar associado ao direcionamento dos carboidratos para dar suporte à produção de energia e reposição dos estoques de glicogênio muscular. Já quanto a segunda perspectiva, parece estar estabelecido que o lactato atue como inibidor da atividade lipolítica durante exercício (LIU et al., 2009) e pode atuar como ativador da proteína G (GPR81) nos adipócitos, o que potencializa o efeito antilipolítico da ação da insulina (AHMED et al., 2010). Neste sentido, Samaneh e Nikooie (2015) demonstraram que o lactato derivado de EIAI (2 min @ 80% CMC por 1 min de recuperação passiva, 5 dias/sem) parece ser utilizado de modo importante para oxidação e reposição de glicogênio, o que reduz a oxidação de triglicerídeos intramusculares no primeiro estágio de recuperação após exercício intenso. Por outro lado, parece que a partir de 10 h após cessar o exercício e de modo crônico (5

semanas), a capacidade oxidativa de gorduras se mostra aumentada, vista pela abundância de TGF- β 1, que pode ter sido regulada pela exposição às elevadas concentrações de lactato (SAMANEH, 2015). Em suma, a expressão de lactato a partir do EIAI poderia: i) inibir a oxidação de gorduras durante exercício, o que reduz a chance de supercompensação deste substrato/tecido; ii) aumentar a capacidade oxidativa durante períodos de recuperação (10 h a 24 h) e de modo crônico (5 semanas) (SAMANE, 2015).

4.6. Possíveis mecanismos de suporte à hipótese

Os mecanismos sugeridos para dar suporte à hipótese são apresentados na Figura 1. É sabido que exercícios do tipo ECMI aumentam a atividade da enzima lipase lipoproteica (LPL) (APPLEGATE et al., 1984; SIMSOLO et al., 1993), a taxa de lipólise (DESPRES et al., 1984) e a sensibilidade à insulina (ORMSBEE et al., 2012; SERTIE et al., 2015), o que promove maior mobilização de gordura e captação de glicose. Por outro lado, o destreinamento não reverte estas respostas de modo imediato. Na verdade, duas ou três semanas após interrupção da prática, a atividade da LPL (APPLEGATE et al., 1984; SIMSOLO et al., 1993) e a sensibilidade à insulina não apresentam retorno aos níveis basais (CRAIG et al., 2010; LEHNEN et al., 2010). Adicionalmente, já foi evidenciado que o dispêndio energético de repouso e a termogênese de repouso apresentam redução durante cinco semanas de destreinamento (MARTYN-ST et al., 2008; ZHAO et al., 2015) e estas respostas estão relacionadas à redução na taxa de lipólise (DESPRES et al., 1984; CRAIG et al., 1991). Estas mudanças metabólicas geradas pela interrupção da prática de exercícios parecem criar ambiente favorável para lipogênese e adipogênese na tentativa de promover a restauração dos estoques energéticos através da compensação da massa adiposa (ALMERÁS et al., 1997; KUMP et al, 1995; SERTIE et al., 2013). A primeira indicada pela maior eficiência de ganho bruto de gordura, da síntese e captação de triglicerídeos (APPLEGATE et al., 1984), da lipogênese de novo, da atividade de GLUT-4 e da atividade das enzimas málica e ácido graxo sintase (SERTIE et al., 2013). Enquanto a adipogênese pelo aumento na expressão de genes determinantes da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos (PREF-1 e PPARy) e aumento no número de adipócitos (APPLEGATE et al., 1984; SERTIE et al., 2013).

Em outra perspectiva, estes mecanismos podem ainda estar relacionados à “Hipótese Lipostática”, na qual a redução do tecido adiposo ativa o sistema regulatório de gordura corporal (regulação hipotalâmica) gerando possíveis modificações em fatores humorais, especialmente leptina e insulina, e reduzindo o fluxo sensorial nervoso (MAUER et al., 2001). Essas modificações poderiam induzir fluxo nervoso simpático do cérebro e para tecido adiposo marrom, para a medula adrenal e para o tecido adiposo branco, reduzindo a lipólise e aumentando a adipogênese (MAUER et al., 2001). De acordo com esta teoria, o simples fato de promover a redução do tecido adiposo por agentes estressores externos (dieta, lipoaspiração, exercício...) indicaria resposta compensatória e poderia a partir das respostas de insulinemia e leptinemia, explicar achados que refutem a hipótese central desta investigação.

Por fim, sugere-se ainda que para reduzir o efeito compensatório, exercícios intermitentes em alta intensidade (EIAI), prioritariamente anaeróbios, poderiam ser uma estratégia alternativa (Figura 2). O principal conceito a considerar neste caso deveria ser evitar melhorias na sensibilidade à insulina (ao menos no tecido adiposo) através de protocolos como os propostos por Brestoff et al., (2009) e Metcalf et al., (2016). Esta ideia é reforçada pelos achados de Malin et al. (2016) que compararam estímulos ECMI e EIAI a um grupo controle e identificaram que a sensibilidade à insulina melhorou nos dois grupos apenas no tecido muscular, já a sensibilidade à insulina nos tecidos hepático e adiposo não foi alterada com ECMI e piorou com EIAI, o que de fato corrobora com a hipótese central. Além disso, as respostas agudas esperadas com EIAI envolvem aumento da taxa de glicogenólise (SANO et al., 2012) e do estresse metabólico e dano muscular (SCHOENFELD et al., 2013). Do ponto de vista das adaptações crônicas, o destreinamento induz efeito compensatório na concentração de glicogênio (SANO et al., 2012) e redução da massa gorda, induzida pelo aumento na lipólise em resposta à elevação do dispêndio energético de repouso, da termogênese de repouso, do consumo excessivo de oxigênio pós-exercício (EPOC) e da massa livre de gordura (GREER et al., 2015). Em resumo, mesmo que melhorias na sensibilidade à insulina ocorram após a interrupção da prática de EIAI, a elevada taxa lipolítica mantida durante período de destreinamento causaria equilíbrio no ganho de gordura, o que significaria redução ou ausência de efeito compensatório no tecido adiposo.

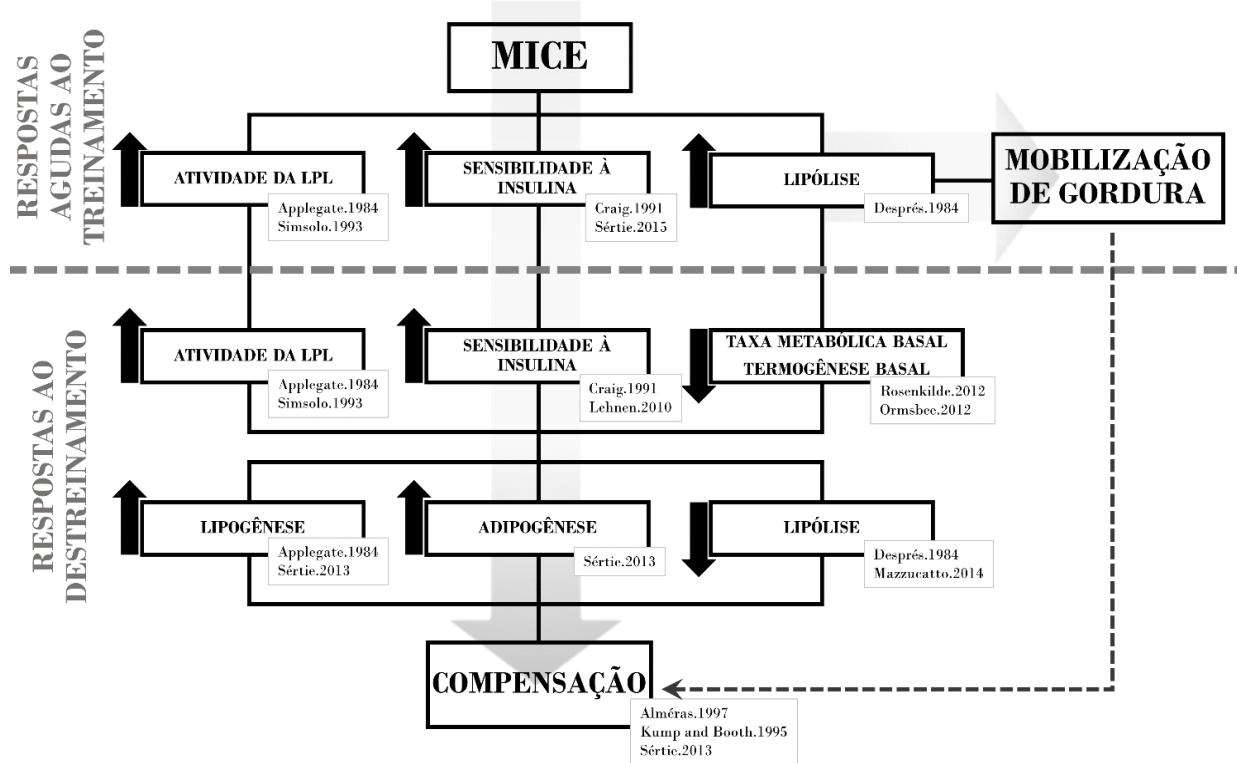


Figura 2 - Mecanismos de suporte para a resposta compensatória do tecido adiposo a partir de exercícios contínuos de intensidade moderada.

Fonte: Coswig, VS. Adaptado de Applegate, 1984; Després, 1984; Craig, 1991; Simsolo, 1993; Kump, 1995; Almérás, 1997; Lehnen, 2010; Rosenkilde, 2012; Sertie, 2013

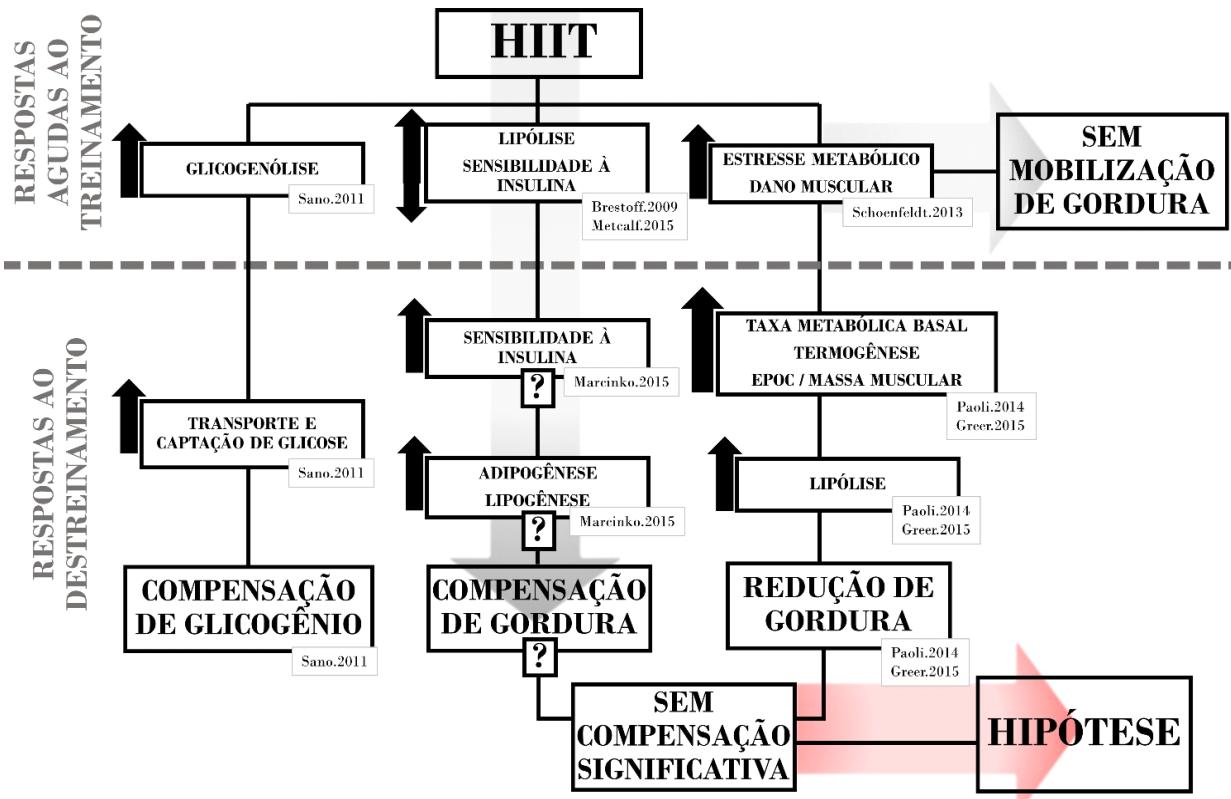


Figura 3: Mecanismos de suporte à hipótese de exercícios alternativos para evitar efeito compensatório do tecido adiposo.

Fonte: Coswig, VS. Adaptado de Brestof, 2009; Sano, 2011; Schoenfeld, 2013; Paoli, 2014; Greer, 2015; Mareinko, 2015; Metkalf, 2015.

5. Materiais e métodos

5.1. Estudo 1: Impacto do destreinamento físico no tamanho e na massa de células adiposas: uma revisão sistemática com metanálise.

Trata-se de um estudo de revisão sistemática com metanálise e o mesmo será registrado na International Prospective Register of Systemic Reviews (PROSPERO). A busca será realizada de forma independente por 2 pesquisadores e comparada entre si. Caso haja conflito um terceiro pesquisador será consultado e terá o voto de minerva.

As bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science serão consultadas no período de março a maio de 2023. A partir do acrônimo PICOS os seguintes descritores serão utilizados: “Adults”, “rats”, “mice”, “aerobic exercise”, “training cessation,” “detraining,” “exercise detraining,”, “exercise cessation”, “adipose tissue,” “adipose metabolism,” e “fat metabolism.” Após a busca será feita a leitura de títulos e resumos, os artigos que não se encaixarem dentro dos critérios de inclusão serão excluídos. Posteriormente os artigos que forem julgados adequados ao tema serão analisados na íntegra e novamente, os artigos que não preencherem todos os critérios de inclusão serão excluídos. Por fim, com os artigos selecionados para o estudo será feito uma busca nas referências utilizadas pelos mesmos a fim de ampliar a busca para tal revisão sistemática. Será adotada uma avaliação de qualidade metodológica dos estudos através da escala de avaliação CONSORT.

Os critérios de inclusão adotados serão: somente estudos publicados em língua inglesa, realizados com humanos (entre 18 e 60 anos) ou ratos (com idade entre 45 dias e 12 semanas), apresentar período de treinamento e destreinamento, ter descrito o volume dos períodos de treinamento e destreinamento, ter medido os desfechos primários desta revisão. Não haverá discriminação quanto ao ano de publicação.

Critérios de exclusão: estudos com intervenção dietética, ter feito uso de medicamentos.

As variáveis de interesse serão: peso corporal, índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura, área ou diâmetro do adipócito, sensibilidade a insulina e circunferência da cintura.

Teste de homogeneidade será aplicado para analisar em quanto os resultados diferem entre si além do que se espera pelo acaso. Caso a heterogeneidade seja

considerada alta e não explicável, considerar-se-á não realizar a metanálise (BAENA, 2014). A análise quantitativa se dará através do cálculo de tamanho de efeito individuais dos estudos a partir dos dados fornecidos de cada grupo. O tamanho do efeito será calculado pela diferença média ponderada quando os estudos apresentam resultados em mesma escala, ou a diferença média padronizada quando os estudos apresentam resultados em escalas diferentes (BAENA, 2014). A representação dos resultados individuais e combinados será feita numericamente e graficamente por meio dos *forest-plots*. Para a avaliação de estudos possivelmente não incluídos na análise, será utilizado o gráfico de funil (*funnel plot*) (BAENA, 2014).

Para a construção de quadros, tabelas e gráficos serão coletados os seguintes dados dos estudos incluídos na revisão sistemática: autores, ano e local de publicação, população, tamanho amostral, tamanho do adipócito (área, circunferência, diâmetro) e massa adiposa, grau de sensibilidade a insulina, método de treinamento, bem como a frequência, volume e intensidade.

5.2. Estudo 2: Analise dos efeitos crônicos do TIAI e do ECMI, em 8 semanas de treinamento, seguido de 4 semanas de destreino, em ratos Wistar, adultos

5.2.1. Tipo de estudo e caracterização das variáveis

Trata-se de estudo experimental, com grupo controle e randomização. Como variável dependente serão considerados os fatores relacionados a lipogênese e, como variáveis independentes, o tipo de treino (contínuo ou intermitente) e momento (pré-treino, pós-treino, pós-destreino).

5.2.2. Casuística e condições ambientais de sobrevivência

Para cálculo do tamanho amostral, recorreu-se ao software estatístico WINPEPI14.0 for Windows. Assumiu-se o peso do tecido adiposo epididimal de 5,18 g para sedentários, 4,2 g para treinados, 5,03 g como desfecho primário para destreinados, e diferença de 7 gramas no peso dos animais entre o grupo TIAI e ECMI e Destreinados (SERTIE et al. 2013). Considerando nível de significância de 5% e poder de 90%, o cálculo amostral indicou 8 animais para cada grupo. Como serão três grupos (controle, contínuo e intervalado) e três momentos de análise: pré, pós oito semanas de treinamento e pós quatro semanas de destreinamento e ao se considerar

a adição de um animal em cada grupo para prevenir perdas, o número final de animais ficou em 63. Para o cálculo utilizamos os desvios padrão publicados em experimento semelhante (Sertie, R. A., S. Andreotti, A. R. Proenca, A. B. Campana, T. M. LimaSalgado, M. L. Batista, Jr., M. C. Seelaender, R. Curi, A. C. Oliveira and F. B. Lima (2013). "Cessation of physical exercise changes metabolism and modifies the adipocyte cellularity of the periepididymal white adipose tissue in rats." J Appl Physiol (1985) 115(3): 394-402).

Os animais, provenientes do biotério da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), serão mantidos em caixas de 40 x 30 cm as quais agruparão até quatro animais cada. Os mesmos serão mantidos no biotério experimental no prédio 17 e treinados no Laboratório de Fisiologia Molecular que possui equipamentos para o treino.

Será mantido esquema de claro/escuro de 12/12 horas, com temperatura controlada (22 e 23°C), água e ração balanceada padrão para roedores - Nuvilab® CR1 (com composição seguindo as recomendações do *National Research Council* e *National Institute of Health/USA* para alimentos de ratos de laboratório) *ad libitum*.

5.2.3. Delineamento experimental (Figura 4)

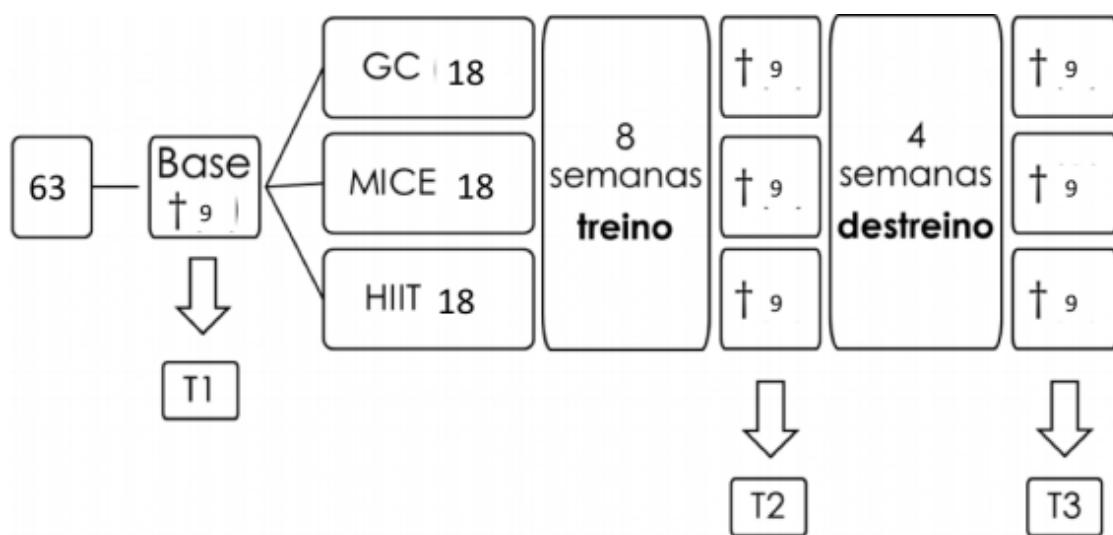
Após a eutanásia de 9 animais (base T1), os animais serão alocados de forma aleatória em três grupos: grupo controle (GC, n=18), grupo que realizará exercícios contínuos de intensidade moderada (GEC, n=18) e grupo submetido a treinamento intervalado de alta intensidade (GEI, n=18).

Após alocação das unidades experimentais nos três grupos descritos, será adotado regime de treinamento físico, o qual terá duração de 8 semanas. Findada a intervenção com exercícios físicos nove (9) animais de cada grupo serão eutanasiados (T2), os grupos serão acompanhados por mais 4 semanas de destreinamento, período no qual os animais serão mantidos sob as mesmas condições anteriormente descritas; porém, sem a prática de exercícios físicos. Após esse período os animais serão eutanasiados (T3).

5.2.4. Protocolo de avaliação

Ocorrerão três momentos de avaliação, que se darão sempre no período matutino, em que animais de cada grupo serão eutanasiados por exsanguinação

cardíaca, após anestesia com isofluorano. Musculo sóleo e tecido adiposo perirenal, perilombar e marrom subescapular serão coletados, pesados e terão fragmentos imediatamente adicionados em formol para a realização das análises (figura 4). A primeira eutanásia ocorrerá para descrição dos valores de base (PRÉ). A segunda acontecerá ao final da 8^a semana de treinamento (PÓS), e a última após o período de destreino, que durará quatro semanas (T3).



GC = Grupo controle; ECMI = Grupo exercício contínuo; EIAI = Grupo exercício intermitente.

† = Eutanásia. T1 = Eutanásia de linha de base; T2 = Eutanásia pós treino; T3 = Eutanásia pós destreinamento.

Figura 4 - Delineamento experimental do estudo

Fonte: Autor, 2022.

5.2.5. Protocolo de intervenção e programas de treinamento

Inicialmente os ratos serão familiarizados com o treinamento em esteira Bonther® adaptada para roedores durante 5 dias (5 sessões) a 1 km/h com duração de 10 min no primeiro dia, sendo adicionado 5 minutos a mais em cada dia de treino. Após este período, os ratos serão submetidos a teste progressivo para determinar capacidade máxima de corrida (CMC) e serão alocados nos três diferentes grupos, nos quais os exercícios serão propostos de modo progressivo e a intensidade será controlada a partir da combinação entre velocidade e tempo (10% de inclinação). Para

os grupos experimentais (GEC e GEI), os exercícios serão realizados 5 vezes por semana, sempre no turno da tarde.

5.2.6. Teste de capacidade máxima de corrida (CMC)

Após a familiarização, o teste incremental de CMC se dará de acordo com o proposto por Koth e Britton (2001) e adaptado às condições do nosso laboratório, principalmente quanto a sensibilidade mínima de controle da velocidade que é de 0,1 km/h e estímulos de choque elétrico não serão aplicados. A esteira será configurada ao início do teste com inclinação de 10% e velocidade de 1 km/h. Após início do teste, a velocidade será incrementada em 0,1 km/h a cada 2 min e cada animal se exercitará até exaustão. O ponto de exaustão será operacionalmente definido quando o animal não conseguir acompanhar a velocidade da esteira em três tentativas consecutivas após estímulo mecânico efetuado pelo pesquisador. A partir da aplicação deste protocolo, estudo prévio encontrou valores entre 1 e 1,8 km/h de CMC na primeira semana após familiarização (KOTH, 2001). O teste será aplicado a cada duas semanas para ajustes nas cargas de trabalho.

5.2.7. Grupo de exercício contínuo de moderada intensidade (GEC)

O protocolo do grupo GEC envolverá exercícios contínuos e de baixa intensidade que iniciarão a velocidade de 80% da CMC durante 10 minutos no primeiro dia e atingindo 25 minutos (acréscimos de 5 minutos por dia) no último dia da semana 1, com inclinação fixa de 10%. A duração irá progredir ao longo do período de treinamento, assim como a intensidade, como mostra o quadro 1 (BEXFIELD et al., 2009; SERTIE et al., 2013).

5.2.8. Grupo de treinamento intervalado de alta intensidade (GTI)

O protocolo do grupo (GTI) consistirá de exercício intervalados em alta intensidade, composto inicialmente (semana 1) por 15 *sprints* de 30 segundos com 30 segundos recuperação ativa. Para isto, ao longo das semanas, o número de sprints será incrementado de modo progressivo, juntamente com a intensidade sendo iniciada a 110% da CMC na semana 1 até que se atinja valores 150% da CMC, conforme quadro 1.

Tabela 1 - Protocolos de treinamento

semana	GEC*		GTI*			
	duração sessão(min)	intensidade (%cmc)	duração da sessão (min)	intensidade (%cmc)	tempo (segundos)	
1	1º dia: 10				esforço (%)	pausa (%)
	2º dia: 15		15			
	3º dia: 20	80%		110	50	30
	4º e 5º dias: 25					30
2	30	80%	20	110	50	30
3-4-5	40	80%	20	110	50	30
6-7-8	40	100%	20	150	50	30

* inclinação da esteira fixada em 10% durante todo o período de treinamento; min.= minutos; cmc= capacidade máxima de corrida; GEC= grupo de exercícios contínuos de moderada intensidade; GTI= grupo de treinamento intervalado de alta intensidade

5.2.9. Morfometria

A massa corporal (MC) dos animais será mensurada semanalmente com balança digital (Gehaka, Model BK4001, Brazil) e será expressa em valores absolutos e pela diferença entre MC inicial e final. Já o índice de Lee será mensurado a partir da fórmula (HIGA et al., 2012). Adicionalmente serão coletados e pesados o tecido adiposo subcutâneo perilombar, vicular perirenal, e marrom subescapular, após eutanasiados por exsanguinação cardíaca, com anestesia por isofluorano.

5.2.10. Determinação da resistência à Insulina geral

A resistência à insulina geral será determinada a partir do Teste de Tolerância à Glicose (TTG) e do Teste de Tolerância à Insulina (TTI). O TTG será realizado após 4 horas de jejum. Após coleta inicial de sangue para determinação de valores basais de glicemia (GLI-Basal), será administrada solução de glicose a 80% (2 g/Kg de peso) a partir de sonda gástrica de polietileno. Amostras adicionais de sangue serão coletadas após 15, 30, 60 e 120 minutos para o teste de tolerância a glicose, já para o teste de resistência a insulina serão coletadas amostras de sangue nos tempos, 5, 20, 35, 60 e 120 minutos, com capilares heparinizados e calibrados para 25µL, para determinação das concentrações de glicose e insulina. As concentrações de glicose serão então determinadas pelo método enzimático com equipamento YSI 2300 STAT

plus (Yellow Springs, OHIO, EUA). Os resultados serão analisados através da determinação das áreas sob as curvas de glicose séricas durante o teste pelo método trapezoidal (MATHEWS et al., 1990), utilizando-se o software ORIGIN 8.0. Já o teste TTI será realizado 48 horas após o TTG. A primeira coleta de sangue será realizada após 4 horas de jejum (INS-Basal). Após administração subcutânea de solução de insulina regular (0.5 UI/kg) serão realizadas as outras coletas conforme descritas acima. A análise será realizada pelo cálculo de decaimento de glicose entre os tempos 5 e 20 minutos após a aplicação da insulina. Para isso, os valores de glicemia serão normalizados pelo valor do tempo 5 minutos, o qual será considerado como 100%. A diferença entre 5 e 20 minutos será dividida por 15 minutos e o valor resultante expresso em % de decaimento de glicemia/min.

5.2.11. Determinação dos tamanhos dos adipócitos e miócitos e preparações histológicas

Serão coletadas amostras dos tecidos adiposo subcutâneo perilombar, vicular perirenal, e marrom subescapular. O processamento histológico das peças começará com fixação em formol a 10%, por 16 h a 4°C (LILLIE, 1965). As amostras foram então desidratadas em etanol, diafanizadas em xanol e incluídas em parafina (LILLIE, 1965). A microtomia foi realizada em micrótomo Leica, com 3 cortes a espessura de 5 micrômetros e corados com hematoxilina e eosina (LILLIE, 1965). A leitura foi em microscópio (Leipzig, modelo 5Xi-eLED, câmera Motic, modelo Moticam 5, 5MP), com objetiva de 10 vezes e com registro fotográfico usando o software Motic Images Plus 2.0, capturando 4 imagens. Em seguida a medida morfométrica (área) será realizada no software ImageJ versão 1.8.0_172. Serão analisadas 300 células, com tamanhos entre 1000 e 4000 μ^2 , com membrana íntegra contadas aleatoriamente pelo programa e a média das células será utilizada para determinação do tamanho do adipócito e miócito.

5.2.12. Análise estatística

Para análise dos resultados, será avaliada a igualdade de variâncias com o teste de Levene e realizada uma análise de variância de dois caminhos (ANOVA) de (grupo x momento), com pós hoc de Tukey para grupo e de Bonferroni para momento.

Após, os mesmos serão apresentados com medidas de centralidade e dispersão, na forma tabular e gráfica.

Para comparação entre grupos e entre momentos, será realizada análise de variância de duas vias (ANOVA, tipo de intervenção: GC, GEC ou GTI) com medidas repetidas (momento). Identificando-se F significante na ANOVA, teste de *Bonferroni* será adotado como *post-hoc* para localização das diferenças. Como se trata de medidas repetidas, será aplicada prova de Mauchly para se testar a esfericidade dos dados e a correção de Greenhouse-Geiser quando necessária (KIRKWOOD, 2003). Serão considerados significativos analyses com valor de erro abaixo de 5%, e haverá cálculo do tamanho do efeito (RHEA, 2004).

5.3. Aspectos éticos do estudo com experimentação animal

O projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa animal da Universidade Federal de Pelotas sob o número 52252-2019.

6. Orçamento

Material de coleta	Qtd	Preço un.	Preço Total
Ponteiras 200uL (saco)	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00
Microurbos (saco)	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00
Agulha (un)	50	R\$ 0,20	R\$ 10,00
Luvas (cx)	5	R\$ 15,00	R\$ 75,00
Capilares (cx)	2	R\$ 30,00	R\$ 60,00
		Subtotal	R\$ 205,00
Reagentes de Grau analítico e análise	Qtd	Preço un.	Preço Total
YSI 2300 STAT (Buffer e Membranas)	1	R\$ 300,00	R\$ 300,00
Glicose (1000g)	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00
Insulina Lilly U 40	1	R\$ 200,00	R\$ 200,00
Anti- pATK ser473	1	R\$ 4.500,00	R\$ 4500,00
		Subtotal	R\$ 5.000,00
Equipamentos	Qtd	Preço un.	Preço Total
Esteira	1	15000,00	R\$ 15.000,00
		Total	R\$ 20.205,00

Os equipamentos já estão disponíveis nos laboratórios, e os reagentes serão custeados pelos pesquisadores.

7.Cronograma

	1º Ano		2º Ano		3º Ano		4º Ano	
	2020/2	2021/1	2021/2	2022/1	2022/2	2023/1	2023/2	2024/1
Disciplinas	X	X	X	X	X	X		
Revisão Bibliográfica		X	X	X	X	X	X	
Estudo 1						X	X	
Estudo 2			X	X	X	X		
Divulgação científica					X	X	X	X
Escrita da tese						X	X	X
Defesa da tese								X

Referências

- ADES, L; KERBAUY, R. R. Obesidade: realidade e indagações. *Psicologia USP*, v. 13, p.197- 216, 2002.
- ACHESON, K. J. et al. Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man13. *American Society for Clinical Nutrition*, v. 48, p. 240–247, 1988.
- ACHTEN, J.; GLEESON, M.; JEUKENDRUP, A. E. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 34, n. 1, p. 92–97, 2002.
- AHMED, K. et al. An Autocrine Lactate Loop Mediates Insulin-Dependent Inhibition of Lipolysis through GPR81. *Cell Metabolism*, v. 11, n. 4, p. 311–319, 7 abr. 2010.
- ALMERAS, N. S. Lemieux, C. Bouchard and A. Tremblay. "Fat gain in female swimmers." *Physiol Behavior*, v. 61, n. 6, p. 811-817. 1997.
- AMATI F., et al. Skeletal Muscle Triglycerides, Diacylglycerols, and Ceramides in Insulin Resistance. *Diabetes*, v. 60, p. 2588–2597. 2011.
- APPLEGATE, E. A.; UPTON, D. E.; STERN, J. S. Exercise and Detraining: Effect on Food Intake, Adiposity and Lipogenesis in Osborne-Mende! Rats Made Obese by a High Fat Diet. *The Journal of Nutrition*, v. 114, p. 447–459, 1984.
- AVENELL, A. et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, v. 17, p. 293–316, 2004.
- AVRAM, M. M., HARRY, R. S. Cryolipolysis for subcutaneous fat layer reduction. *Laser in surgery and medicine*, v. 41, n. 10, p. 703-708, 2009.
- BAENA, C. P. Revisão Sistematica e Metanálise: Padrão ouro de evidência? *Revista médica do HC-UFPR*. v. 1, n. 2, p. 71-74, 2014.
- BATTISTUZZI, P. [Hans Selye, the father of stress]. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde*, v. 118, p. 471, 1 out. 2011.
- BENATTI, F. et al. Liposuction induces a compensatory increase of visceral fat which is effectively counteracted by physical activity: A randomized trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, n. 7, p. 2388–2395, 2012.
- BERGMAN, B. C. et al. Increased intramuscular lipid synthesis and low saturation relate to insulin sensitivity in endurance-trained athletes. *Journal of Applied Physiology*, v. 108, p. 1134–1141, 2010.
- BEXFIELD, N. A. et al. Adaptations to high-intensity intermittent exercise in rodents. *Journal of Applied Physiology*, v. 107, n. 3, p. 749–754, 2009.

BOGDANIS, G. C. "Contribution of phosphocreatine and aerobic metabolism to energy supply during repeated sprint exercise." *Journal of Applied Physiology*, v. 80, n. 3, p. 876-884, 1996.

BOLTER, C. P.; BANISTER E. W.; A. K. SINGH. "Intrinsic rates and adrenergic responses of atria from rats on sprinting, endurance and walking exercise programmes." *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, v. 64, n. 3, p. 251-256, 1986.

BOUTCHER, S. H. "High-intensity intermittent exercise and fat loss." *Journal of Obesity*, v. 2011, 2011.

BRESTOFF, J. R. et al. An acute bout of endurance exercise but not sprint interval exercise enhances insulin sensitivity. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, v. 34, n. 1, p. 25–32, fev. 2009.

BUCHHEIT, M.; LAURSEN, P. B. "High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle. Part II: anaerobic energy, neuromuscular load and practical applications." *Sports Medicine*, v. 43, n. 10, p. 927-954, 2013

BUCHHEIT, M.; LAURSEN, P. B. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: Cardiopulmonary emphasis. *Sports Medicine*, v. 43, n. 5, p. 313–338, 2013.

BUCKNER, S. L. et al. The General Adaptation Syndrome: A Foundation for the Concept of Periodization. *Sports Medicine*, v. 48, n. 4, p. 787–797, 2018.

CALLAHAN, M.J., et al. Can High-intensity Interval Training Promote Skeletal Muscle Anabolism? *Sports Medicine*, v. 51, p. 405-421, 2021.

CHURCH, T. S. et al. Changes in weight, waist circumference and compensatory responses with different doses of exercise among sedentary, overweight postmenopausal women. *Plos one*, v. 4, n. 2, 2009.

COSWIG, V. S.; CABISTANY, L.; DEL VECCHIO F. B. Hypotheses for fat tissue supercompensation after exercise cessation. *Hypothesis journal*, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2016.

CRAIG, B. W. et al. The influence of training-detoxing upon the heart, muscle and adipose tissue of female rats. *Mech Ageing Dev*, v. 57, n. 1, p. 49-61, 1991.

DE ARAUJO, et al. "Physiological adaptations during endurance training below anaerobic threshold in rats." *European Journal of Applied Physiology*, v.113, n. 7, p 1859-1870, 2013.

DEREK, H. B. S; JARED JAGDEO, M. D. M. S. " A systemic review of paradoxal adipose hyperplasia (PHA) post-cryolipolyses". *Journal of drugs in dermatology*, v. 16, n. 1, p. 62-67, 2017.

DESPRÉS, J. P. et al. Effects of exercise-training and detraining on fat cell lipolysis in men and women. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, v. 53, p. 25–30, 1984.

DOHM, G. L., et al. "Changes in body fat and lipogenic enzyme activities in rats after termination of exercise training." Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, v. 155, n. 2, p. 157-159, 1997.

DONNELLY, J. E. et al. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. Medicine and Science in Sports and Exercise, v. 41, n. 2, p. 459–471, 2009.

EDGE, J., N. et al. "Altering the rest interval during high-intensity interval training does not affect muscle or performance adaptations." Experimental Physiology, v. 98, n. 2, 481-490, 2013.

ERICKSON, K. I. et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. Hippocampus, v. 19, n. 10, p. 1030–1039, 2009.

ERICKSON, K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 108, n. 7, p. 3017–3022, 2011.

FIATARONE, M. A. et al. High-Intensity Strength Training in Nonagenarians Effects on Skeletal Muscle. JAMA, v. 263, n. 22, p. 3029–3033, 1990.

FICHTER, M. M., LEIBBRAND, R. Maintenance of weight loss after obesity treatment: is continuous support necessary? Behavior Research and Therapy, v. 40, n. 11, p.1275-1289, 2002.

FLANN, K. L. et al. Muscle damage and muscle remodeling: No pain, no gain? Journal of Experimental Biology, v. 214, n. 4, p. 674–679, fev. 2011.

GAITANOS, G. C. et al. Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. American Physiological Society, v. 75, n. 2, p. 712–719, 1993.

GASTIN, P. B. Energy System Interaction and Relative Contribution During Maximal Exercise. Sports Medicine, v. 31, p. 726–741, 2001.

GESTA, S.; TSENG, Y. H.; KAHN, C. R. Developmental Origin of Fat: Tracking Obesity to Its Source. Cell, v. 131, n. 2, p. 242–256, 19 out. 2007.

GEMMINK, A., et al. Dissociation of intramyocellular lipid storage and insulin resistance in trained athletes and type 2 diabetes patients; involvement of perilipin 5? Journal Physiology, v. 596, n. 5, p. 857–868, 2018.

GOODPASTER, B. H. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. Journal Clinical Endocrinol Metabolic, v. 86, n. 12, p. 5755-5761, 2001.

GREER, B. K. et al. EPOC comparison between isocaloric bouts of steady-state aerobic, intermittent aerobic, and resistance training. Research Quarterly for Exercise and Sport, v. 86, n. 2, p. 190–195, 2015.

GUNTER, K. et al. Impact exercise increases BMC during growth: An 8-year longitudinal study. Journal of Bone and Mineral Research, v. 23, n. 7, p. 986–993, 2008.

GUTIN, B., et al. Effect of physical training and its cessation on percent fat and bone density of children with obesity. Obesity Research, v. 7, n. 2, p. 208-214, 1999.

HALLAL, P. C. et al. Global physical activity levels: Surveillance progress, pitfalls, and prospects. The Lancet, v. 380, n. 9838, p. 247–257, 2012.

HARGREAVES, M. et al. Muscle metabolites and performance during highintensity, intermittent exercise. American Physiological Society, v. 84, n. 5, p. 1687–1691, 1998.

HAUSMAN, D. B. et al. Compensatory Growth of Adipose Tissue After Partial Lipectomy: Involvement of Serum Factors. Society for Experimental Biology and Medicine, v. 229, n.6, p. 512–520, 2004.

HERD, S. L. et al. The effect of 13 weeks of running training followed by 9 d of detraining on postprandial lipaemia. British Journal of Nutrition, v. 80, n. 1, p. 57– 66, 1998.

HIGA, T. S. et al. Physical training prevents body weight gain but does not modify adipose tissue gene expression. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 45, n. 10, p. 988–994, out. 2012.

JENSEN, T. E.; RICHTER, E. A. Regulation of glucose and glycogen metabolism during and after exercise. Journal Physiology, v. 590, n. 5, p. 1069-1076, 2012.

JUBRIAS, S. A. et al. Large energetic adaptations of elderly muscle to resistance and endurance training. Journal of Applied Physiology, v. 90, n. 5, p. 1663-1670, 2001.

KARATZAFERI, C. et al. Phosphocreatine and ATP content in human single muscle fibres before and after maximum dynamic exercise. European Journal of Physiology v. 44, n. 2, p. 467-474. 2001.

KIRKWOOD, B. K. B. Essential medical statistics. United Kingdom, Blackwell Science Publishing LTDA. 2003.

KOCH, L. G.; BRITTON, S. L. Artificial selection for intrinsic aerobic endurance running capacity in rats. Physiol Genomics v. 5, n. 1, p 45-52, 2001.

KIRKWOOD, B. R.; STERNE, J. A. C. Essential Medical Statistics: 11. 2. ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd, 2003. v. 2

KOCH, L. G.; BRITTON, S. L. Artificial selection for intrinsic aerobic endurance running capacity in rats. Physiological Genomics, v. 5, p. 45–52, 2001.

KONOPKA, A. R.; HARBER, M. P. Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training. *Exercercise and Sports Sciencis Reviews*, v. 42, n. 2, p. 53–61, 2014.

LAMBERT, E. V et al. Enhanced adipose tissue lipoprotein lipase activity in detrained rats: independent of changes in food intake. *Journal of Applied Physiology*, v. 77, p. 2564–2571, 1994.

LAURSEN, P. B.; JENKINS, D. G. The Scientific Basis for High-Intensity Interval Training Optimising Training Programmes and Maximising Performance in Highly Trained Endurance Athletes. *Sports Medicine*, v. 32, n. 1, p. 53–73, 2002.

LARSON-MEYER, D.E.; NEWCOMER, B.R.; HUNTER, G.R. Influence of endurance running and recovery diet on intramyocellular lipid content in women: a ¹ H NMR study. *American Journal of Physiology*, v. 282, p. 95-106, 2002.

LAYE, M. J., et al. Cessation of daily wheel running differentially alters fat oxidation capacity in liver, muscle, and adipose tissue. *Journal Applied Physiology*, v. 106, n. 1, 161-168, 2009.

LEHNEN, A. M., et al. The beneficial effects of exercise in rodents are preserved after detraining: a phenomenon unrelated to GLUT4 expression. *Cardiovascular Diabetology*, v. 9,n. 67, 2010.

LI, X; YANG, T; SUN, Z. Hormesis in healt and chronic diseases. *Trends Endocrinol Metabolic*, v. 30, n. 12, 944-958, 2019.

LILLIE, R.D. *Histopathologic Technic and Pratical Histochemistry*. 3º edição. Nova Iorque. 1965.

LING, B. L. et al. Short and long-term impact of lipectomy on expression profile of hepatic anabolic genes in rats: A high fat and high cholesterol diet-induced obese model. *PLoS ONE*, v. 9, n. 9, 2014.

LIU, C. et al. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. *Journal of Biological Chemistry*, v. 284, n. 5, p. 2811–2822, 30 jan. 2009.

MAÏMOUN, L. et al. Peripubertal female athletes in high-impact sports show improved bone mass acquisition and bone geometry. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 62, n. 8, p. 1088–1098, ago. 2013.

MALAFIAIA, A. B. et al. Obesity induction with high fat sucrose in rats. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 26, n. 1, p. 17–21, 2013.

MALIN, S. K. et al. Exercise intensity modulates glucose-stimulated insulin secretion when adjusted for adipose, liver and skeletal muscle insulin resistance. *PLoS ONE*, v. 11, n. 4, 1 abr. 2016.

MARTIN, W. H. Effects of Acute and Chronic Exercise on Fat Metabolism. *Exercise*

and Sport Sciences Reviews, v. 24, p. 203–231, 1996.

MARTYN-ST JAMES, M.; CARROLL, S. Progressive High-Intensity Resistance Training and Bone Mineral Density Changes Among Premenopausal Women Evidence of Discordant Site-Specific Skeletal Effects. Sports Med, v. 36, n. 8, p. 683–704, 2006.

MARTYN-ST JAMES, M.; CARROLL, S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. Bone, v. 43, n. 3, p. 521–531, 2008.

MATSUI, T. et al. Brain glycogen supercompensation following exhaustive exercise. Journal of Physiology, v. 590, n. 3, p. 607–616, 2012.

MATTHEWS, J. N. et al. Analysis of serial measurements in medical research. BMJ v. 300, n. 6719, 230-235 1990.

MAUER, M. M.; HARRIS, R. B. S.; BARTNESS, T. J. The regulation of total body fat: lessons learned from lipectomy studies. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 25, p. 15–25, 2001.

MAZZUCATTO, F., T. S. et al. Reversal of metabolic adaptations induced by physical training after two weeks of physical detraining. International Journal Clinical and Experimental Medicine v. 7, n. 8, p. 2000-2008. 2014.

METCALFE, R.; VOLLAARD, N.; FAWKNER, S. Physiology & Biochemistry No Acute Effect of Reduced-exertion High-intensity Interval Training REHIT on Insulin Sensitivity. Sports Medicine, 2015.

MIHL, C.; DASSEN, W. R. M.; KUIPERS, H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. Netherlands Heart Journal, p. 129–133, 2008.

MITCHELL, C. J. et al. "Resistance exercise load does not determine training-mediated hypertrophic gains in young men." Journal Applied Physiology, v. 113, n. 1, p. 71-77, 2012.

MORGANROTH, J. et al. Comparative Left Ventricular Dimensions in Trained Athletes. Annals of Internal Medicine, v. 82, p. 521–524, 1975.

NAKATANI, A. et al. "Effect of endurance exercise training on muscle glycogen supercompensation in rats." Journal Applied Physiology, v. 82, n. 2, p. 711-715. 1997.

NIKOOLIE, R.; SAMANEH, S. Exercise-induced lactate accumulation regulates intramuscular triglyceride metabolism via transforming growth factor- β 1 mediated pathways. Molecular and Cellular Endocrinology, v. 419, p. 244–251, 2016.

OLSEN, R. H. et al. Metabolic Responses to Reduced Daily Steps in Healthy Nonexercising Men. JAMA, v. 11, p. 1261–1263, 2008.

ORMSBEE, M. J; P. J. ARCIERO. "Detraining increases body fat and weight and decreases VO₂peak and metabolic rate." *Journal of Strength and Condition Research*, v. 26, n. 8, p. 2087-2095, 2012.

ORTEGA, F.J. et al. Bariatric Surgery Acutely Changes the Expression of Inflammatory and Lipogenic Genes in Obese Adipose Tissue. *Surgery for obesity and Related Diseases*, v. 12, n. 2, p. 357-62, 2016.

PAOLI, A.; MORO, T.; BIANCO, A. Lift weights to fight overweight. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, v. 35, n. 1, p. 1–6, 2015.

PARRA, J., J. et al. The distribution of rest periods affects performance and adaptations of energy metabolism induced by high-intensity training in human muscle. *Acta Physiol Scand*, v. 169, n. 2, p. 157-165 2000.

PETIBOIS, C. et al. Lipid profile disorders induced by long-term cessation of physical activity in previously highly endurance-trained subjects. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 89, n. 7, p. 3377-3384, 2004.

PISTOR, K. E., et al.(2015). Lipolysis, lipogenesis, and adiposity are reduced while fatty acid oxidation is increased in visceral and subcutaneous adipocytes of endurance-trained rats. *Adipocyte*, v. 4, n. 1, p. 22-31, 2015.

RECTOR, R. S. et al. Cessation of daily exercise dramatically alters precursors of hepatic steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Journal Physiology*, v. 586, n. 17, p. 4241-4249, 2008.

RHEA, M. R. Determining the magnitude of treatment effects in strength training research through the use of the effect size. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 18, n. 4, p. 918–920, 2004.

ROMIJN, J. A. et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *American Journal of Physiology*, v. 265, n.3, p. 380-391, 1993.

ROSENKILDE, M., P. et al. Body fat loss and compensatory mechanisms in response to different doses of aerobic exercise--a randomized controlled trial in overweight sedentary males. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v.303, n 6, p.571-579, 2012.

ROSS, A.; LEVERITT, M. Long-Term Metabolic and Skeletal Muscle Adaptations to Short-Sprint Training Implications for Sprint Training and Tapering. *Sports Medicine*, v. 31, p. 1063–1082, 2001.

SANCHIS-GOMAR, F. et al. Physical exercise as an epigenetic modulator: eustress, the “positive stress” as an effector of gene expression. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 26, n. 12, p. 3469–3472, 2012.

SANO, A. et al. "The effect of high-intensity intermittent swimming on post-exercise glycogen supercompensation in rat skeletal muscle." *Journal Physiology and Science*, v. 62, n. 1, p. 1-9, 2012.

SCHNEIDER, K. L.; SPRING, B.; PAGOTO S. L. "Exercise and energy intake in overweight, sedentary individuals." *Eat Behav*, v. 10, n. 1, p. 29-35. 2009.

SCHOENFELD, B. J. Potential mechanisms for a role of metabolic stress in hypertrophic adaptations to resistance training. *Sports Medicine*, v. 43, n. 3, p. 179–194, 2013.

SCHOENFELD, B. J. et al. Muscular adaptations in low- versus high-load resistance training: A meta-analysis. *European Journal of Sports and Science*, p. 1-10, 2014.

SELYE, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, p. 32–32, 18 maio 1936. 29

SENE-FIORESE, M. et al. Efficiency of intermittent exercise on adiposity and fatty liver in rats fed with high-fat diet. *Obesity*, v. 16, n. 10, p. 2217–2222, 2008.

SERTIE, R. A. L. et al. Cessation of physical exercise changes metabolism and modifies the adipocyte cellularity of the periepididymal white adipose tissue in rats. *Journal of Applied Physiology*, v. 115, n. 3, p. 394–402, 2013.

SERTIE, R. A. L. et al. Fat gain with physical detraining is correlated with increased glucose transport and oxidation in periepididymal white adipose tissue in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 48, n. 7, p. 650–653, 2015.

SHIRAEV, T.; BARCLAY, G. Evidence based exercise Clinical benefits of high intensity interval training. *Australian Family Physician*, v. 41, n. 12, p. 960–962, 2012.

SCOTT, A. S. et al. Paradoxical Adipose hyperplasia and cellular effects after cryolipolyses: a case report. *Aesthetic Surgery Journal*, v.36, n. 1, p. 6-13. 2016.

SHIRAEV, T.; BARCLAY, G. Evidence based exercise - clinical benefits of high intensity interval training. *Aust Fam Physician*, v. 41, n. 12, p. 960-962, 2012.

SIMSOLO, R. B.; ONG, J. M; KERN, P.A. The regulation of adipose tissue and muscle lipoprotein lipase in runners by detraining. *Journal Clinical Investigation*, v. 92, n. 5, p. 2124-2130 1993.

SODERLUND, K.; HULTMAN, E. ATP and phosphocreatine changes in single human muscle fibers after intense electrical stimulation. *American Jouranl of Physiology*, v. 261, n. 6, p. 737-741, 1991.

TALANIAN, J. L. et al. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of Applied Physiology*, v. 102, n. 4, p. 1439–1447, abr. 2007.

TERADA, S.; TABATA, I.; HIGUCHI, M. Effect of High-Intensity Intermittent Swimming

Training on Fatty Acid Oxidation Enzyme Activity in Rat Skeletal Muscle. The Japanese Journal of Physiology, v. 54, n. 1, p. 47–52, 2004.

TRAPP, E. G. et al. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. International Journal of Obesity, v. 32, n. 4, p. 684–691, abr. 2008.

VAN LOON, L. J.; GOODPASTER, B. H. Increased intramuscular lipid storage in the insulin-resistant and endurance-trained state. Pflugers Arch, v. 45, n. 1, p. 606-616, 2006.

VAN LOON, L.J.C.V., et al. Influence of prolonged endurance cycling and recovery diet on intramuscular triglyceride content in trained males. American Journal Physiology and Endocrinology Metabolism, v. 285, p. 804-811, 2003.

VIRU, A. Early contributions of Russian stress and exercise physiologists. Journal of Applied Physiology, v. 92, n. 4, p. 1378–1382, 2002.

YAKOVLEV, N. N. Biochemistry of sport in the Soviet Union: beginning, development, and present status. Medicine and Science in Sports, v. 7, n. 4, p. 237– 247, 1975.

ZAMBON, L. et al. Efeitos de dois tipos de treinamento de natação sobre a adiposidade e o perfillipídico de ratos obesos exógenos. Revista de Nutrição, v. 22, n. 5, p. 707–715, 2009.

ZHAO, R.; ZHAO, M.; XU, Z. The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a metaanalysis. Osteoporosis International, v. 26, n. 5, p. 1605–1618, 1 maio 2015.

Capítulo 2- Estudo de revisão sistemática com metanálise

Effects of physical detraining on adipose tissue in animal models: a systematic review with meta-analysis

Effects of physical detraining on adipose tissue in animal models: a systematic review with meta-analysis of aerobic exercise.

Alex Sander Souza de Souza¹; Eduardo Caputo²; Gabriel Siqueira Siqueira¹, Eduardo Frio Marins¹, Raul Cardoso Würdig³, Fabrício Boscolo Del Vecchio¹

1 - Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

2 – Center of Evidence Synthesis in Health, Brown University, RI, USA.

3 - Federal University of Santa Catarina

Abstract

The aim of this study was to compare the effects of physical detraining in different training protocols of high-intensity interval training (HIIT) and/or moderate-intensity continuous training (MICT) on adipose tissue and insulin resistance. We conducted a systematic review with meta-analysis, following PRISMA guidelines, with searches in PUBMed, SportDiscus, and EMBASE databases. Experimental studies with rats exposed to HIIT and/or MICT followed by a detraining period were included. The primary outcomes analyzed were body mass, adiposity, adipocyte area and diameter, and insulin sensitivity. Nine studies were included, mostly conducted with Wistar rats. Results indicated no significant differences in adipocyte area and diameter between control, HIIT, and MICT groups after detraining. However, a significant reduction in adipose tissue mass was observed in both HIIT and MICT groups compared to control, with a more pronounced effect in the HIIT group. Regarding insulin resistance, no significant differences were found between the groups. We conclude that while detraining has little impact on adipocyte morphology, both HIIT and MICT help preserve reduced adipose mass. However, the impact on insulin sensitivity appears less evident, highlighting the need for further studies to explore strategies to mitigate the effects of detraining on metabolic parameters.

Keywords: detraining, adipocytes, insulin sensitivity, HIIT, MICT

Introduction

Physical detraining, defined as cessation or significantly reducing regular exercise practice (SERTIE, 2019), has been extensively studied due to its negative effects on body composition and metabolism. Recent studies show that detraining leads to increased fat accumulation, primarily due to the enlargement of fat cells (adipocyte hypertrophy) and impaired fat-burning processes (SOUZA DE SOUZA et al., 2024). When exercise stops, the activity of fat-breaking enzymes, such as hormone-sensitive lipase, decreases, resulting in body fat accumulation and an increase in fat cell size (SERTIE et al., 2013). This is concerning because larger fat cells are associated with a reduced insulin sensitivity and a higher risk of developing metabolic disorders.

Detraining not only affects fat metabolism but also impairs insulin sensitivity. Regular exercise, especially high-intensity workouts, improves glucose uptake by tissues and increases insulin sensitivity (LIU et al., 2020). However, when exercise is ceased, these benefits are quickly lost, leading to increased insulin resistance, and resulting in metabolic syndrome and obesity (SERTIÉ et al., 2015). The loss of these adaptations makes it easier for blood sugar levels to rise, increasing the risk of type 2 diabetes and other insulin resistance-related conditions (LIU et al., 2020).

Several studies demonstrate that physical detraining induces important changes in adipose tissue structure, highlighting both an increase in fat cell size and number. Souza et al. (2024) observed a significant enlargement of fat cells in Wistar rats after a detraining period, suggesting that detraining not only promotes fat accumulation but also alters adipose tissue composition. Complementarily, Siqueira et al. (2024) reported that rats trained for 8 weeks and then detrained for 4 weeks had an increase in the number of fat cells in the epididymal region, with a higher count of adipocytes in rats subjected to moderate-intensity continuous training (MICT) compared to those who underwent high-intensity interval training (HIIT). This increase in both fat cell size and number is associated with the development of low-grade inflammation in adipose tissue, characterized by a higher release of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α .

Despite the growing knowledge of the benefits of physical exercise in controlling adipose tissue, the consequences of detraining on adipose tissue structure and function remain underexplored. Detraining is a common reality in athletic training

cycles, during rehabilitation phases, and in interruptions caused by external factors, such as pandemics or injuries. Given the evidence that detraining may negatively impact adipose tissue, increasing the risk of inflammation and insulin resistance, it is crucial to clarify these effects across different training protocols, such as HIIT and MICT. Thus, this study aims to elucidate the impacts of detraining on adipose tissue and insulin resistance, contributing to the development of more effective training strategies that mitigate the adverse effects of detraining.

Methods

This systematic review was conducted in accordance with the The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PAGE et al., 2021). The protocol was prospectively registered at the Open Science Framework (OSF) database.

We searched the PUBMed, SportDiscus, and EMBASE databases in May 2024. The search strategy was created from the acronym PICO, where our population was rats, studies with interventions that included either high-intensity interval training or moderate-intensity continuous training, that had at least one control group, and that evaluated at least one of our outcomes of interest. For this, we used the following terms: training cessation; detraining; exercise detraining; exercise cessation; adipose tissue; adipose metabolism; fat metabolism; lipogenesis; insulin sensitivity; supercompensation. We performed an additional search in the reference lists of the articles included in the study. The full search strategy can be found in the supplementary material.

We conducted the abstract and full-text screening in the Systematic Review Data Repository Plus (SRDR+) (sdrplus.ahrq.gov/). For abstract screening, reviewers were trained in two pilot rounds of 100 citations each. During the abstract screening phase, each record was independently assessed in duplicate by two reviewers. To minimize potential biases, conflicts were resolved through discussion, and, when necessary, a third reviewer was consulted to reach a consensus. For studies that progressed beyond the abstract screening phase, full-text articles were obtained and independently reviewed by two reviewers. Similar to the abstract screening, any disagreements regarding eligibility were addressed through discussion and, if unresolved, were referred to a third reviewer.

We included experimental studies conducted on rats aged between 45 days and 12 months. To be eligible, the intervention had to consist of HIIT and/or MICT, lasted a minimum of four weeks, followed by a detraining period. Studies were required to measure at least one of the following outcomes: adipocyte area, adipocyte diameter, adipose tissue mass, or insulin sensitivity.

Studies were excluded if they did not report sufficient information on the volume and intensity of exercise protocols, included mixed interventions (e.g., physical exercise combined with dietary changes or medication), or failed to specify a detraining period. Additionally, studies without clearly defined control groups (e.g., sedentary or alternative exercise interventions) were excluded.

We designed standardized spreadsheet to extract data from the included studies systematically. Data extraction focused on study characteristics (country, year, design, sample details), as well as specific design elements such as sample size, group allocation, and intervention characteristics. The outcomes of interest included body mass, BMI, body fat percentage, fat mass, adipocyte area and/or diameter, insulin sensitivity and resistance, and waist circumference.

When sufficient data were available, we conducted standard pairwise fixed-effects model meta-analyses using the meta package in R. A single study had one or more entries, according to the number of groups and intervention time (e.g.: study "a" 2 groups. Group 1: 4 weeks of training, group 2: 8 weeks). For continuous outcomes, standardized mean differences (SMD) with their respective 95% confidence intervals (95% CI) were used as effect measures. Results are presented as SMD values, which were interpreted according to Cohen's guidelines: small (SMD = 0.2), moderate (SMD = 0.5), and large (SMD = 0.8) effects, allowing a practical interpretation of effect sizes. For adipocyte area and diameter, the analysis included data regardless of the anatomical regions where fat cells were assessed (e.g., perirenal, perilumbar).

Results

A total of 1021 studies were retrieved (Figure 1), and nine studies were included, and all had data available for meta-analysis. Eight studies were conducted in Brazil and one in Canada. Regarding animal models, 6 studies were conducted with Wistar, one with SHR, one with C57BL/6, and one used Wistar and SHR. The training period ranged from 4 (MAZZUCATTO, 2014) to 12 (GHEZZI, 2017) weeks and the detraining period from 2 (MARSCHNER 2016), to 120 days (GHEZZI, 2017). Most studies applied

the intervention with MICT, and controlled the intensity through the result of the maximal running capacity test (MWT), with an intensity range of 50 to 100% of the MWT. Only two studies used HIIT during the intervention, with an intensity between 80 and 150% of the MWT. The weekly frequency was between 3 and 5 times with session duration between 14 and 180 minutes. The adipocytes analyzed were from different locations: subscapularis, peri lumbar, perirenal, epididymal, subcutaneous, retroperitoneal, and mesenteric (Table 1).

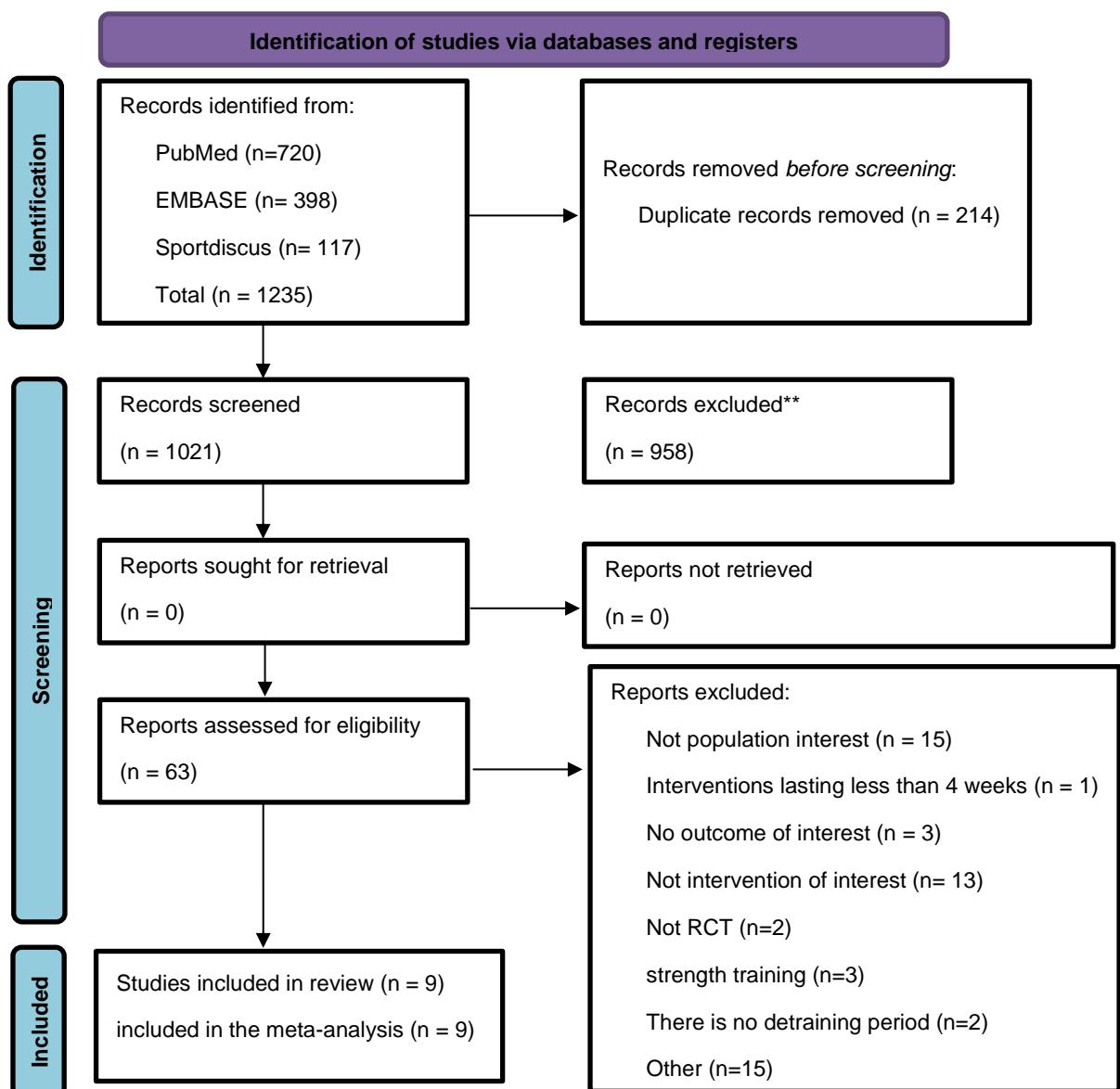


Figure 1- Flow diagram of search process.

Table 2- Summary of studies on the effect of physical detraining

Reference	Participants	Design study/groups	characteristics of the training	characteristics of the detraining	Main results	Conclusion
Arnold (1987)	44 rats Wistar male with 60 days old	35 days of training 27 days of detraining 2 groups: sedentary; trained	Modality:run Frequency: 6 times for week Time for session: 2 hours for day Trained: 25m/min Sedentary: didn't train	The trained group stopped all training for 27 days. And the sedentary group remained without physical activity.	Body weight became significantly lower in trained animals after 20 days of exercise and continued until the completion of the training program. After the completion of the 27 days of detraining, body weight was distributed equally in both groups; untrained animals had a nearly doubling of body weight gain compared with their controls.	cessation of exercise training resulted in a near complete reversal of the exercise effects on body composition ; body fat and protein levels approached, in a catch-up manner, those levels in untrained controls following 27 d of detraining. Rather, the accelerated body-weight gain and hence increased energetic efficiency of detrained rats was largely due to their increased energy intake (relative to body-weight).
Siqueira (2024)	63 rats Wistar with 60 days old	8 weeks of training 4 weeks of detraining 3 groups: Hi Intensity Interval Training(HIIT); Moderate intensity Continuous Exercise(MICE); control group (CG)	Modality: Run Frequency: 5 time for week HIIT: 30 x 30seg@110%: 30seg@50% MICE: 40 minutes per day at 80% of maximum running capacity CG: the rats did not	The HIIT and MCT groups stopped all training for a week. And the CG remained without physical activity.	Body mass was higher after detraining when compared to post-training in all groups. Adipocyte mass was lower after detraining in the groups that underwent intervention when compared to the CG.	The intervention was able to control fat accumulation, even after detraining. With less periepididymal fat accumulation in the HIIT group. More adipocytes were transmitted in MICE compared to HIIT and CG.

Reference	Participants	Design study/groups	characteristics of the training	characteristics of the detraining	Main results	Conclusion
Souza (2024)	63 rats Wistar with 60 days old	8 weeks of training 4 weeks of detraining 3 groups: Hi Intensity Interval Training(HIIT); Moderate intensity Continuous Training (MICT); control group (CG)	Modality: Run Frequency: 5 time for week HIIT: 30 x 30seg@110%: MICT: 40 minutes per day at 80% of maximum running capacity CG: the rats did not train	The HIIT and MICT groups stopped all training for a week. And the CG group remained without physical activity.	increase in the area of perilumbar adipose tissue after detraining; Lower weight of perilumbar fatty tissue in the HIIT and CMIT when compared to the CG; HIIT and CMIT presented lower mean values of perirenal adipose tissue weight when compared to the CG.	8 weeks of both interventions (CMIT and HIIT) are efficient for controlling weight and adipose tissue area; however, this control is lost after 4 weeks of detraining in terms of adipocyte diameter, thus suggesting adipocyte hypertrophy.
Ghezzi (2017)	24 rats Wistar with 60 days old	4-8 months of training 4 months of detraining 3 groups: control group; trained group; destained group	Modality: swimming Frequency: 5 time for week time for session: 1h per day Control group: not performed to physical training Trained Group: 80% MLSS. Detrained Group: 80% MLSS.	the trained group continued training until the end of the intervention, the untrained group trained for 4 months and detrained for another 4 months. The control group remained without physical exercise until the end of the intervention.	The intervention was efficient in controlling body weight and visceral fat deposits, but all effects were lost after discontinuation. Unlike glucose tolerance, which remained better even after physical detraining.	Physical exercise induced reductions in body weight and mesenteric adipose tissue weight. However, only changes in aerobic capacity, glucose tolerance and muscle glucose uptake were maintained after detraining.
Lo (2011)	34 healthy non-athletic men 20.4 ± 1.36 years old	Experimental study with three groups: Control Group (CG; n = 10) Endurance Training Group (ETG; n = 10) Resistance Training	RTG: 10 resistance exercises at 3 different intensities, with a progressive increase in load. Training 3 times	Participants were instructed not to perform any exercise during the detraining period.	The study observed significant differences in changes body composition between the resistance and endurance training groups.	Resistance training and endurance training have distinct effects on body composition and physical performance in young men.

Reference	Participants	Design study/groups	characteristics of the training	characteristics of the detraining	Main results	Conclusion
		Group (RTG; n = 10). 24 weeks of training followed by 24 weeks of detraining.	per week. ETG: treadmill running for 30 minutes, maintaining an intensity of 70-85% of heart rate reserve. Training 3 times per week. Detraining period: 24 weeks without any physical training.			Detraining resulted in significant losses in strength and cardiovascular capacity, highlighting the importance of continuing training to maintain gains.
Marschner (2016)	32 male rats of the SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) line, 4 months old.	Experimental study with 4 groups: S (Sedentary), T (Trained for 10 weeks), D2 (Trained + 2 days of detraining), D4 (Trained + 4 days of detraining).	Aerobic treadmill training, 5 days a week, for 10 weeks, with an intensity of 50-70% of the maximum speed of the exercise test.	Detraining 2 and 4 days after the training period.	Training increased insulin sensitivity ($p < 0.001$). Detraining for 2 and 4 days did not alter the benefits of training on insulin sensitivity. Body weight was not affected by training or detraining.	Short-term detraining does not alter insulin sensitivity or RBP4 levels in rodents previously subjected to aerobic exercise.
Mazzucatto(2014)	Male C57BL/6J mice.	The study used an experimental design with groups: Sedentary (S), Trained (T), Sedentary after 4 weeks (S4), Trained after 4 weeks (T4), Sedentary after 6 weeks (S6), and Detrained (D).	Physical training (PT) consisted of two daily 1.5-hour swimming sessions, 5 times a week, for 4 weeks.	Detraining (PD) was performed for 2 weeks, where groups S6 and D were kept sedentary after the training period.	The study found that exercise training increased lipolytic activity of white adipose tissue (WAT) and reduced adiposity. After 2 weeks of detraining, there was a reversal in metabolic adaptations, with increased body weight and decreased lipolytic activity.	The study concludes that two-week detraining reverses the metabolic adaptations induced by exercise training, negatively affecting energy balance and WAT lipolytic activity.

Reference	Participants	Design study/groups	characteristics of the training	characteristics of the detraining	Main results	Conclusion
Sertie (2013)	30 male Wistar rats, 45 days old	Group T: Trained for 12 weeks Group D: Trained for 8 weeks and untrained for 4 weeks Group S: Sedentary	12 weeks, 5 days a week. Started at 0.3 km/h for 10-15 min/day, gradually increasing to 1.0 km/h for 60 min/day by week 7.	4 weeks. After 8 weeks of training, the animals were discontinued from training, becoming sedentary.	Animals in group T showed less weight gain compared to groups S and D after 12 weeks. Animals in group D completely recovered the weight gain associated with physical training. The maximum activity of the citrate synthase enzyme increased by approximately 20% in group T compared to groups S and D.	The study concludes that adaptations acquired through physical training are reversible with inactivity, and that cessation of physical exercise alters the metabolism and adipose cellularity of periepididymal white adipose tissue in rats.
Sertie (2019)	Male Wistar rats	Three groups: T (trained for 12 weeks) D (trained for 8 weeks and detrained for 4 weeks) S (sedentary)	Group T underwent a 12-week exercise training program consisting of treadmill running sessions (1 h/day, 5 days/week, 50–60% of maximal running capacity)	Group D was trained for 8 weeks and then underwent a 4-week detraining period.	After 12 weeks of training, group T showed less weight gain and lower fat mass compared to groups S and D. After 4 weeks of detraining, the differences in fat masses disappeared between groups D and S.	The physical training protocol was effective in mobilizing fat reserves, but cessation of exercise led to an increase in adiposity, indicating that maintenance of exercise is crucial for regulating weight and body composition.

Adipocyte

When comparing both intervention types (MICT and HIIT) against the control group, detraining showed no significant effect on adipocyte area (SMD: -0.13, 95% CI: -0.49; 0.24, $I^2 = 0\%$). Similarly, when examining each intervention individually, neither MICT nor HIIT alone demonstrated a significant effect on adipocyte area relative to the control (Figure 2). In addition, there was no significant difference in adipocyte area when comparing MICT with HIIT (SMD: -0.09, 95% CI: -0.56; 0.38, $I^2 = 0\%$.). For adipocyte diameter, the MICT group also showed no significant difference when compared to the control (SMD: -0.43, 95% CI: -1.10; 0.25, $I^2 = 88\%$.) (Figure 2).

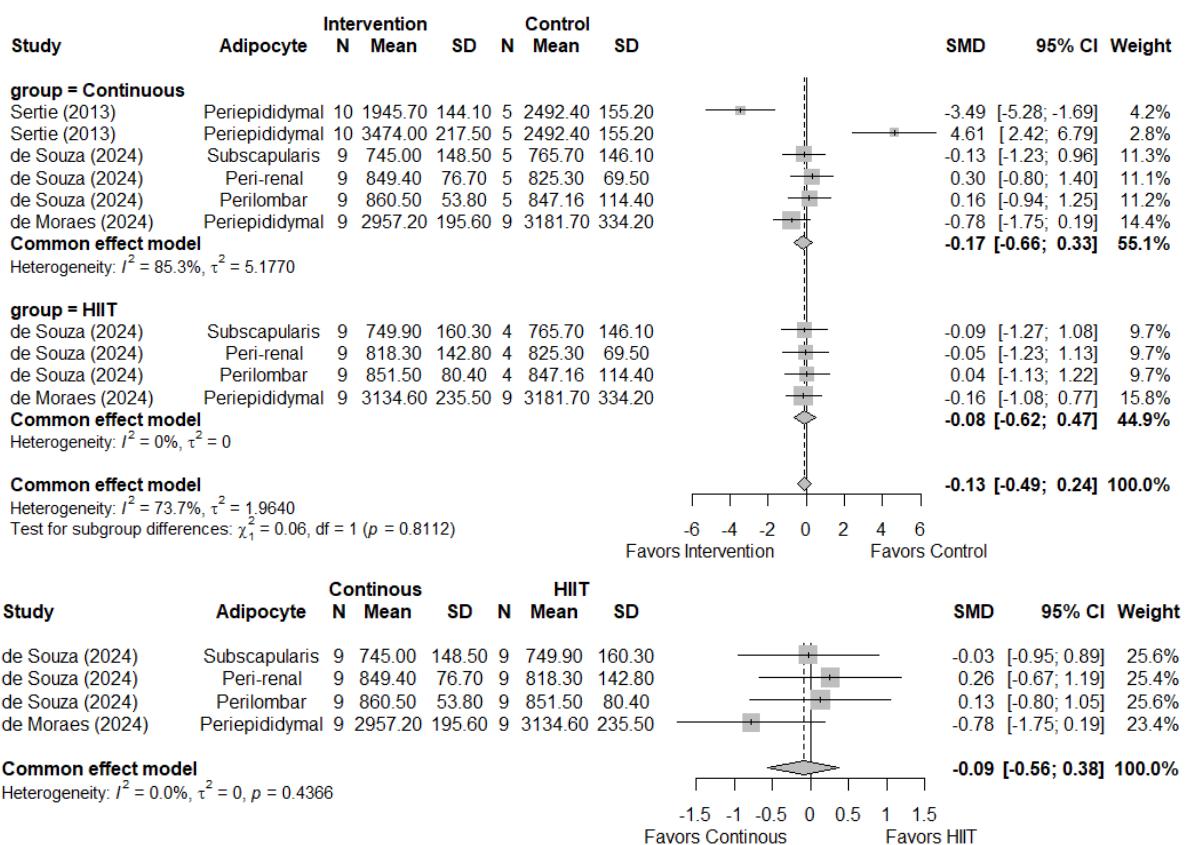


Figure 2- Forest plot of studies comparing the standardized mean differences of detraining on adipocyte area.

When analyzing adipose tissue mass, a significant difference was observed between the MICT and control groups, with the adipose tissue of the trained group being lighter than that of the control group (SMD: -0.92, 95% CI: -1.26; -0.59, $I^2 = 53\%$.). A similar effect was found when comparing the HIIT group to the control, with the HIIT group showing an even greater reduction in adipose tissue mass (SMD: -2.91, 95% CI: -3.94; -1.88, $I^2 = 0\%$.). In the comparison between MICT and HIIT, the

difference favored the MICT group (SMD: 0.89; 95% CI: 0.32; 1.45, $I^2 = 0\%$.), which presented a lower weight of adipose mass (Figure 3).

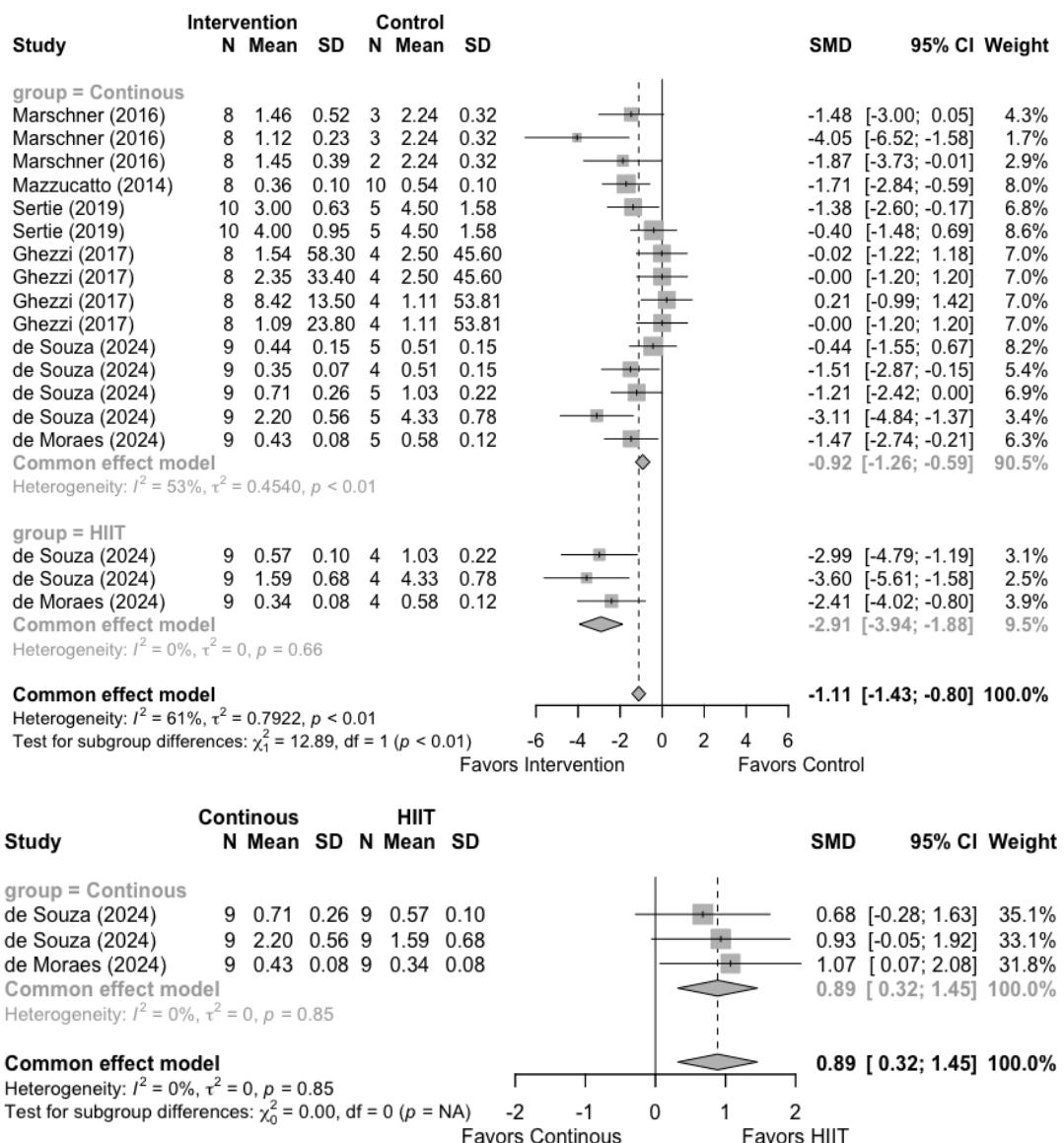


Figure 3- Forest plot of studies comparing the standardized mean differences of detraining on adipocyte mass.

Body mass

When comparing the MICT body weight with the control group, there was a significant difference between the groups, with the MICT having a lower body weight (SMD: -0.59 95%CI -0.97; -0.20, $I^2 = 72\%$.) (figure 4).

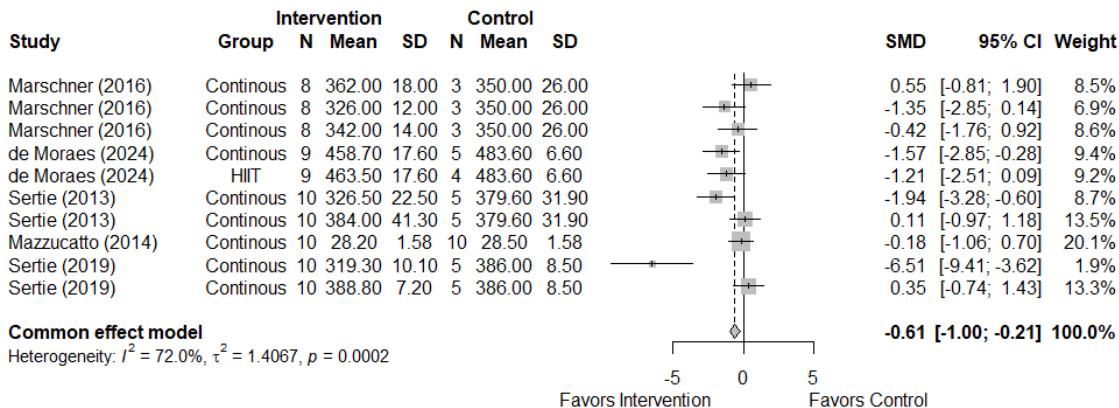


Figure 4- Forest plot of studies comparing the standardized mean differences of detraining on body mass.

Insulin resistance

There was no difference when comparing the MICT group with the control in blood glucose decay rate (KITT) (figure 5) (SMD: 0.04, 95%CI: -0.50; 0.59, $I^2 = 39\%$.) and amount of serum insulin (SMD: -0.35, 95% CI: -0.94; 0.25, $I^2 = 0\%$.) (figure 6).

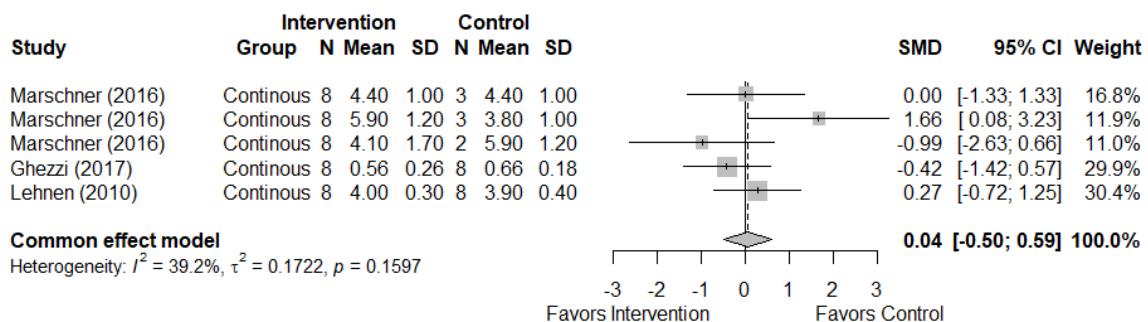


Figure 5- Forest plot of studies comparing the standardized mean differences of detraining on glucose decline rate.

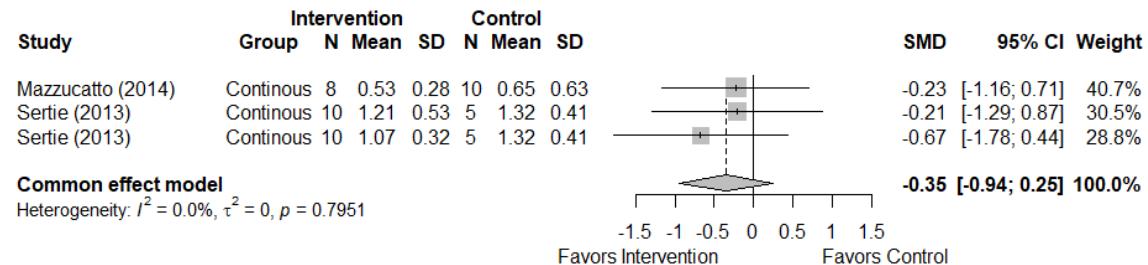


Figure 6- Forest plot of studies comparing the standardized mean differences of detraining on serum insulin.

Discussion

The main findings show that adipocyte mass and body mass were lower in trained rats (whether submitted to MICT or HIIT) compared to the control group. However, there was no significant effect on adipocyte area, adipocyte diameter or insulin resistance.

The weight loss process can be influenced by a variety of factors, including psychological, behavioral, and nutritional aspects, as well as the lack of physical activity. An additional factor increasingly discussed in the literature is the type of physical exercise, particularly when comparing MICT and HIIT. However, more studies are needed, especially those evaluating different HIIT protocols to understand their unique effects on weight loss, since in our review we identified only two studies that used HIIT (Siqueira et al., 2024; Souza de Souza et al., 2024), both employing the same protocol. This reveals a gap in the literature, as HIIT includes a variety of protocols, such as short and long HIIT, sprint interval training (SIT), and repeated sprint training (RST) (Buchheit & Laursen, 2013). Therefore, future studies should explore a wider range of training protocols to better understand the main differences in insulin sensitivity and adipose tissue following a period of training.

The results indicate that detraining, in both MICT and HIIT, had no significant effect on adipocyte area or diameter compared to the control group, corroborating recent findings in the literature that suggest that, despite the initial adaptations caused by training, adipocyte size may not undergo substantial changes with short-term exercise interruption (SOUZA DE SOUZA et al., 2024). Furthermore, the absence of significant differences between MICT and HIIT disciplines also reflects the resilient character of adipocyte morphology, regardless of the type of training stimulus. This finding agrees with studies showing that, while physical exercise can improve lipid metabolism and increase fat oxidation (HONKALA et al., 2020), changes in adipocyte structure may be less pronounced, particularly in studies with short-term interventions (SIQUEIRA et al., 2024). The lack of difference between MICT and HIIT may also be due to the fact that the HIIT group did not achieve sufficient intensities to increase lactate concentration ($[La^+]$) and consequently block lipolysis. Namely: studies show that there is overcompensation of adipose tissue after physical detraining when the training period has MICT as a stimulus (SERTIE et al., 2013). It seems that this type of exercise, because it is predominantly aerobic and thus stimulates lipolysis, can generate overcompensation after physical detraining. HIIT, on the other hand, by generating an increase in $[LA^+]$, blocked lipolysis and consequently would not have

overcompensation. Liu et al. (2008) showed that lactate is a signaling molecule that directs metabolic activity. They show that GPR81, a G-protein coupled receptor highly expressed in fat, is in fact a sensor for lactate. Lactate activates GPR81 and suppresses lipolysis in adipocytes. Additionally, recent studies (KIM et al., 2023) suggest that, in a fasted state, high-intensity exercise not only increases lactate levels but also elevates β -hydroxybutyrate (β -HB) levels, which may play a complementary role in regulating lipid metabolism and promoting thermogenesis. The activation of AMPK and SirT1 pathways, mediated by lactate and β -HB, may contribute to mitochondrial biogenesis and the expression of thermogenic genes such as UCP1 and PRDM16, favoring fat oxidation and metabolic adaptation in response to exercise.

On the other hand, the analysis of adipose tissue mass reveals that both MICT and HIIT resulted in a significant reduction in fat mass compared to the control group, even after a period without training. These findings are consistent with recent studies that demonstrate the effectiveness of physical exercise in reducing body adiposity, even after short periods of training (KOLNES et al., 2021). Both appear to be efficient in controlling adipose mass, but it is worth analyzing that, although HIIT has a lower caloric expenditure compared to MICT, when considering the duration of the interventions, HIIT shows a relatively greater reduction in body fat percentage compared to MICT (SILVA et al., 2020). This suggests that, in addition to evaluating absolute changes in body composition, it is necessary to account for these changes in relation to the total training time performed. HIIT becomes efficient because it activates both AMPK and peroxisome proliferator-activated receptor coactivator (PGC-1 α) to a greater extent than low-intensity exercise in skeletal muscle. AMPK is a pleiotropic protein with intracellular effects on lipid, glucose, and protein metabolism (VIANA-GOMES et al., 2017), while PGC-1 α is a potent driver of mitochondrial biogenesis and is also involved in glycogen metabolism (VIANA-GOMES et al., 2017). There is also a significant increase in adrenaline during the HIIT session, thus increasing the metabolic rate (VIANA-GOMES et al., 2017). A study (VISSERS et al., 2013) showed that HIIT is more efficient for visceral fat loss than MICT. They also assessed that training volume does not appear to be a determining factor for such results (VISSERS et al., 2013). There is evidence that exercise intensity is more important than duration in reducing visceral fat after a period of training (KOLNES et al., 2021).

The results indicate that the MICT group had a significantly lower body mass compared to the control group, even after detraining. This finding is consistent with the

literature that demonstrates that regular physical exercise, especially moderate-intensity exercise, is associated with a reduction in body weight due to increased energy expenditure and improved use of energy substrates, such as lipids and carbohydrates (SANCA-VALERIANO et al., 2023). However, it is worth noting that the interruption of exercise can result in a rapid recovery of body weight, as demonstrated in recent investigations on the impact of detraining on body and metabolic adaptations (SERTIE et al., 2013; SIQUEIRA et al., 2024). Furthermore, studies show that weight regain occurs in a short period of time, and that this recovery can be in equal or greater proportion (MAZZUCATTO et al., 2014), thus characterizing a process of supercompensation.

There was no significant difference between the MICT group and the control group in the glucose decline rate (KITT) and serum insulin levels after the detraining period, which suggests that the metabolic improvements possibly acquired during training were reversed throughout detraining. This dynamic is consistent with what Sertie et al. (2019) reported, the authors showed that, with the interruption of exercise, the body tends to quickly lose the positive training adaptations, especially those related to glucose metabolism and insulin sensitivity. In regular training, there is an improvement in the body's ability to oxidize glucose and use insulin efficiently. However, with detraining, this ability begins to regress, causing metabolic values to return to pre-training levels (SERTIE et al., 2019). In the same sense, MARSCHNER et al. (2017) corroborate these findings by showing that, during short periods of detraining, there are no significant changes in insulin sensitivity. However, they warn that prolonging this period may aggravate insulin resistance due to the increase in adipose tissue, which affects insulin signaling qualities. This is consistent with the study by Souza de Souza et al, (2024) which points out that adipocyte hypertrophy during detraining contributes to a progressive reduction in the body's ability to maintain the beneficial metabolic adaptations obtained during training.

The results of the meta-analysis revealed varying levels of heterogeneity among the included studies, as indicated by the I^2 values. High heterogeneity was observed in analyses such as the comparison between continuous training and control for adipocyte diameter ($I^2 = 88\%$) and adipocyte area ($I^2 = 85\%$), while other comparisons showed low heterogeneity, such as high-intensity interval training (HIIT) versus control for adipocyte area ($I^2 = 0\%$).

The high heterogeneity observed in some analyses can be attributed to

methodological differences and characteristics of the populations investigated. Possible factors include variations in the physical training protocol, such as duration, intensity, and frequency, as well as differences in the methods used to assess outcomes, such as adipocyte diameter and area. This heterogeneity has important implications for the interpretation of the results. In analyses with high heterogeneity, such as adipocyte diameter, the results should be interpreted with caution, since they may reflect the methodological and population diversity of the included studies, rather than a consistent effect of the intervention. On the other hand, analyses with low heterogeneity, such as in the case of HIIT versus control for adipocyte area ($I^2 = 0\%$), suggest greater consistency in the estimated effects, increasing the reliability of the conclusions.

Finally, the presence of heterogeneity in studies with different populations and protocols reflects the complexity of the topic investigated, reinforcing the need for future studies that use standardized methods and more homogeneous samples. This will increase the accuracy of the estimates and the applicability of the results in practical contexts.

Although our study is of great relevance, since to date there is no knowledge of a systematic review with meta-analysis that has evaluated the effects of detraining in different training protocols, our study has some limitations, namely: few studies that used HIIT in the intervention; the great variation of methodologies, thus making some comparisons difficult; and the high heterogeneity of the studies.

Conclusion

The results of this systematic review with meta-analysis suggest that physical detraining has mixed effects on the body and metabolic parameters evaluated. Regarding the area and diameter of adipocytes, no important differences were observed between MICT or HIIT compared to the control group, nor between the training protocols themselves. However, when comparing adipose tissue mass, both MICT and HIIT presented specific results, with lower adipocyte weights compared to the control, with the effect of HIIT being even more pronounced. In contrast, detraining had no significant impact on insulin resistance, since no relevant differences in glucose and insulin levels were blocked between the MICT and control groups. These results indicate that, although continuous and interval exercise help to preserve certain benefits related to body composition, their effects on insulin sensitivity may be less

evident. Therefore, the implications of these results highlight the importance of continuing physical exercise to maintain body composition. Although the benefits related to adipose mass are preserved to some extent, further studies are needed to explore practices that can mitigate the effects of detraining on other metabolic aspects, such as insulin sensitivity, and to investigate direct comparisons between different training protocols.

References

- BUCHHEIT, M.; LAURSEN, P. B. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle: Part I: Cardiopulmonary emphasis. **Sports Medicine**, 43(5):313-38. Maio de 2013. doi: 10.1007/s40279-013-0029-x.
- HONKALA, S. M. et al. Exercise training improves adipose tissue metabolism and vasculature regardless of baseline glucose tolerance and sex. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 8, n. 1, 17 ago. 2020. doi: 10.1136/bmjdrc-2019-000830.
- KIM, S. et al. Contribution of Higt- intensity interval exercise in the fasted stated to fat browning: potential roles of lactate and b- hydroxybutyrate. **Medicine e Science in Sports e Exercise**, v. 55, n.7, p. 1160-1171. 2023. doi: 10.1249/MSS.0000000000003136.
- KOLNES, K. J. et al. Effect of Exercise Training on Fat Loss—Energetic Perspectives and the Role of Improved Adipose Tissue Function and Body Fat Distribution. **Frontiers in Physiology**, 12:737709, 24 set. 2021. doi: 10.3389/fphys.2021.737709.
- LIU, T. C. et al. Effects of short-term detraining on measures of obesity and glucose tolerance in elite athletes. **Journal of Sports Sciences**, v. 26, n. 9, p. 919–925, jul. 2008. doi: 10.1080/02640410801885925.
- LIU, Y. et al. Post-exercise effects and Long-Term Training Adaptations of Hormone Sensitive Lipase Lipolysis Induced by High-Intensity Interval Training in Adipose Tissue of Mice. **Frontiers in Physiology**, 2020 Nov 25:11:535722, Nov 2020. doi: 10.3389/fphys.2020.535722.
- MARSCHNER, R. A. et al. Short-Term Detraining does not Change Insulin Sensitivity and RBP4 in Rodents Previously Submitted to Aerobic Exercise. **Hormone and Metabolic Research**, v. 49, n. 1, p. 58–63, 1 jan. 2017. doi: 10.1055/s-0042-115176.
- MAZZUCATTO, F. et al. Reversal of metabolic adaptations induced by physical training after two weeks of physical detraining. **Intertantional Journal of Clinical and Experimental Medicine**. 15;7(8):2000-8, Aug 2014.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting

- systematic reviews. **BMJ**. 29:372:n71, Mar 2021. doi: 10.1136/bmj.n71.
- SANCA-VALERIANO, S. et al. Effect of high-intensity interval training compared to moderate-intensity continuous training on body composition and insulin sensitivity in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analysis. **Heliyon**, v. 9, n. 10, 1 out. 2023. doi: 10.1111/obr.12532.
- SERTIE, R. A. L. et al. Cessation of physical exercise changes metabolism and modifies the adipocyte cellularity of the periepididymal white adipose tissue in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 115, p. 394–402, Aug 2013. doi: 10.1152/japplphysiol.01272.2012.
- SERTIE, R. A. L. et al. Fat gain with physical detraining is correlated with increased glucose transport and oxidation in periepididymal white adipose tissue in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 7, p. 650–653, 14 jul. 2015. doi: 10.1590/1414-431X20154356.
- SERTIE, R. A. L. et al. The mechanisms involved in the increased adiposity induced by interruption of regular physical exercise practice. **Life Sciences**, v. 222, p. 103–111, 1 abr. 2019. doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.051.
- SIQUEIRA, G. M. et al. Effects of different training models and subsequent exercise cessation on adipose tissue and associated variables. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 63, p. 133–141, 1 out. 2024. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.06.024.
- SILVA, B. N. M. et al. Relativizing effects of high intensity interval training vs continuous moderate. **Revista Brasileira de Cineantropom e Desempenho Humana**, v.22:e68179. 2020. doi10.1590/1980-0037.2020v22e68179
- SOUZA DE SOUZA, A. S. et al. Chronic effects of training and subsequent physical detraining on histology and morphometry of adipose tissue in adult Wistar rats. **Retos: nuevas tendencias en educación física, deporte y recreación**. v. 57, p 48-55. 2024.issn: 1988-2041.
- VISSERS, D. et al. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, 8 fev. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0056415.

Capítulo 3- Estudo publicado na revista Retos em maio de 2024.

**Chronic effects of training and subsequent physical detraining on histology
and morphometry of adipose tissue in adult Wistar rat**

Chronic effects of training and subsequent physical detraining on histology and morphometry of adipose tissue in adult Wistar rats

Efectos crónicos del entrenamiento y posterior desentrenamiento físico sobre la histología y morfometría del tejido adiposo en ratas Wistar adultas

Alex Sander Souza de Souza, Gabriel de Moraes Siqueira, Anelize de Oliveira Campello Felix, Carlos Castilho de Barros, Luis Augusto Xavier Cruz, Rafael Bueno Orcy, Fabrício Boscolo del Vecchio
Federal University of Pelotas (Brasil)

Abstract. The objective of the study was to analyze the effects of physical exercise and subsequent detraining on histological and morphometric parameters of white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT). Also investigated were insulin and glucose tolerance. It was an experimental study with three groups: continuous moderate-intensity training (CMIT), high-intensity interval training (HIIT), and a control group (CG). Three assessments were carried out: pre-intervention, after 8 weeks of training, and after 4 weeks of detraining. A generalized estimation equation was performed for (group x moment), with Bonferroni post-hoc for group and moment in the analysis of adipocyte area and weight. A one-way ANOVA was performed to analyze the decay rate and the area under the curve between groups. For the intragroup study, repeated measures ANOVA with Bonferroni post-hoc was performed. An increase was observed between T2 and T3 in the area of perilumbar adipose tissue ($747.3 \pm 28.4 \mu\text{m}^2$ vs. $853.0 \pm 15.7 \mu\text{m}^2$, $p \leq 0.01$) and perirenal ($770.3 \pm 11.4 \mu\text{m}^2$ vs. $830.9 \pm 18.6 \mu\text{m}^2$, $p \leq 0.01$) regardless of the group, as well as an increase in the subscapular BAT area from T1 to T3 ($419.9 \pm 38.5 \mu\text{m}^2$ vs. $751.8 \pm 27.5 \mu\text{m}^2$, $p \leq 0.001$). The weights of perirenal, perilumbar, and subscapular brown adipose tissues were lower in HIIT and CMIT compared to the CG ($p \leq 0.001$). It was observed that after detraining, the calculation of the decline in glycemia showed a statistically significant difference ($F = 8.79$; $p = 0.005$) between CG and HIIT (0.78 % vs. 1.82 %), with a higher average percentage for HIIT. It is concluded that 8 weeks of CMIT and HIIT are efficient for weight control and adipose tissue area; however, this control is lost after 4 weeks of detraining, and even after this period, HIIT showed better insulin sensitivity.

Keywords: Exercise; Lipids; Adipose tissue; General adaptation syndrome; Supercompensation.

Resumen. El objetivo del estudio fue analizar los efectos del ejercicio físico y el posterior desentrenamiento sobre los parámetros histológicos y morfométricos del tejido adiposo blanco (TAB) y del tejido adiposo pardo (TAP). También se investigaron la tolerancia a la insulina y la glucosa. Fue un estudio experimental con tres grupos: entrenamiento continuo de intensidad moderada (ECIM), entrenamiento interválico de alta intensidad (EIAI) y grupo control (GC). Se realizaron tres evaluaciones: preintervención, tras 8 semanas de entrenamiento y tras 4 semanas de desentrenamiento. Se realizó una ecuación de estimación generalizada para (grupo por momento), con Bonferroni post-hoc para grupo y momento en el análisis del área y peso de los adipocitos. Para analizar la tasa de desintegración y el área bajo la curva entre grupos, se realizó ANOVA unidireccional. Para el estudio intragrupo, se realizó ANOVA de medidas repetidas con Bonferroni post-hoc. Se observó un aumento entre T2 y T3 en el área de tejido adiposo perilumbar ($747,3 \pm 28,4 \mu\text{m}^2$ vs. $853,0 \pm 15,7 \mu\text{m}^2$, $p \leq 0,01$) y perirrenal ($770,3 \pm 11,4 \mu\text{m}^2$ vs. $830,9 \pm 18,6 \mu\text{m}^2$, $p \leq 0,01$) independientemente del grupo, así como un aumento en el área TAP subescapular de T1 a T3 ($419,9 \pm 38,5 \mu\text{m}^2$ vs. $751,8 \pm 27,5 \mu\text{m}^2$, $p \leq 0,001$). Los pesos de los tejidos adiposos pardos perirrenal, perilumbar y subescapular fueron menores en EIAI y ECIM en comparación con el GC ($p \leq 0,001$). Se observó que después del desentrenamiento, el cálculo de la caída de la glucemia mostró una diferencia estadísticamente significativa ($F = 8,79$; $p = 0,005$) entre GC y EIAI (0,78 % vs. 1,82 %), con mayor porcentaje promedio para EIAI. Se concluye que 8 semanas de ECIM y EIAI son eficientes para el control de peso y área de tejido adiposo; sin embargo, este control se pierde después de 4 semanas de desentrenamiento, e incluso después de este período, el EIAI mostró una mejor sensibilidad a la insulina.

Palabras clave: Ejercicio; Lípidos; tejido adiposo; Síndrome de adaptación general; Supercompensación

Introduction

White adipose tissue (WAT) is responsible for regulating the body's energy balance, storing excess energy from food in the form of triglycerides (Schnaider & Borges, 2021). When the body needs energy, the triglycerides that make it up are released from adipocytes, broken down into fats and glycerol, and then used as a source of energy. WAT adipocytes also play roles in metabolic and hormonal regulation, secreting a wide variety of signals known as adipokines, which contribute to appetite control, glucose metabolism, regulation of the immune system, and inflammation (Rosenwald & Wolfrum, 2014). Understanding the dynamics of this adipose tissue in the face of stress is relevant, as it can contribute to the organization of interventions that contribute to its management, including those aimed at weight loss (Del Vecchio et al., 2020). In turn, the role of brown adipose tissue (BAT) is to regulate thermogenesis, which is the process of heat production and plays a role in maintaining body temperature by burning stored fat to generate heat (Rosenwald et al., 2014). The number and area of adipocytes can vary between individuals, and an excessive increase in the number or area of adipocytes can lead to the accumulation of body fat and the development of obesity. This variation occurs for several reasons, including genetic, environmental, and lifestyle factors (Schnaider et al., 2021). Physical exercise is one of the exogenous factors capable of causing adaptive changes in adipose tissue, such as increasing the rate of mobility and oxidation of triacylglycerides, causing a decrease in fat mass and, consequently, inducing negative energy balance, promoting weight loss, as well as improving insulin sensitivity (Jesus et al., 2019).

The principle of adaptation suggests that when stress is suspended, or there is a period of recovery, the body adapts to such conditions to recover previous levels of homeostasis (Selye, 1936). In this sense, (Sertie et al., 2013) concluded that the cross-sectional area of adipocytes increased in a statistically significant way in animals that trained for eight weeks and detrained for four weeks compared to rats that continued training for the same total period and when compared to animals that remained sedentary (Sertie et al., 2013). Such findings would align with fat overshooting, in which the performance of a specific stimulus conditions the organism to overcome the induced stress, and

its interruption would promote overcompensation (Del Vecchio et al., 2020).

Physical exercise is prescribed to prevent and treat various diseases and metabolic disorders, some related to insulin sensitivity (diabetes, obesity). Continuous moderate-intensity exercise increases insulin sensitivity, which promotes more significant fat mobilization and glucose uptake (Sertie et al., 2015). During detraining, there has yet to be a consensus in the literature on whether the changes caused by training are maintained. An animal study demonstrated that insulin sensitivity did not return to baseline levels after two weeks of cessation (10 weeks, 5 days per week of CMIT, 60 minutes/day)(Lehnen et al., 2010). In contrast, (Ryan et al., 2020) reported that obese, sedentary adults, after 4 days of interruption (12 weeks, 4 times a week, HIIT = 25 min/session and CMIT = 45 min/session) levels of sensitivity to insulin returned to pre-training values.

Knowing that different tissues, including adipose tissue (Sertie et al., 2013), can undergo a supercompensation process, it is essential to investigate whether other training methods generate different responses to this process. Thus, the study's objective was to measure the effects of high-intensity interval training (HIIT) and moderate-intensity continuous training (CMIT) and subsequent detraining on histological and morphometric parameters of adipose tissue and determination of insulin and glucose tolerance.

Materials and methods

Type of study

It is a randomized controlled study. The animal research ethics committee of the Federal University of Pelotas approved the project under number 52252-2019.

Casuistic and environmental survival conditions

The statistical software WINPEPI 14.0 for Windows was used to calculate the sample size. Epididymal adipose tissue weight was assumed to be 5.18 g for sedentary, 4.2 g for trained, 5.03 g as the primary outcome for untrained, and a difference of 7 grams in the weight of the animals between the HIIT and CMIT groups and untrained (Sertie et al., 2013). Considering a significance level of 5 % and power of 90 %, the sample calculation indicated 8 animals for each group. There were three groups (HIIT, CMIT, and sedentary) and three moments of analysis: pre-intervention, after eight weeks of training and after four weeks of detraining, and when considering the addition of an animal in each group to prevent losses, the final number of animals was 63. The standard deviations published in a similar experiment were used to calculate the sample size (Sertie et al., 2013).

The animals (male Wistar rats, 60 days old) came from the vivarium of the Federal University of Pelotas (UFPel) and were placed in 40 x 30 cm boxes with 3 animals each.

They were kept under a 12/12 hour light/dark schedule, with controlled temperature (22 and 23 °C), water, and standard balanced rodent food - Nuvilab® CR1 (with com-position following the recommendations of the National Research Council and National Research Council). Institute of Health/USA for feeding laboratory rats) ad libitum. The animals' base weight values were 309, 296, and 305 grams. At the end of the intervention, the weights were 425, 430, and 445 grams, and at the end of the detraining period, the weights were 481, 476, and 492 grams in the HIIT, CMIT, and control groups, respectively (data not shown).

Design

After the first euthanasia of 9 animals to acquire baseline values (T1), the remaining animals were randomly allo-cated into three groups: control group (CG, n = 18), con-tinuous moderate-intensity training group (CMIT, n = 18), and high-intensity interval training group (HIIT, n = 18). Then, the training regime lasted 8 weeks. After the inter- vention with physical exercises, nine (9) animals from each group were euthanized (T2), and the groups were followed for another 4 weeks of detraining, during which the animals were kept under the same conditions previously described; however, without physical exercise. After this period, the animals were euthanized (T3) (figure 1). All euthanasia oc-curred in the morning, by cardiac exsanguination, after an- esthesia with isofluorane. The peri-renal, peri-lumbar, and subscapular brown adipose tissues were collected and weighed, and their fragments were immediately added to formaldehyde for analysis.



Figure 1. Experimental design of the study

CG = Control group; CMIT = Moderate intensity continuous training group; HIIT = High-intensity interval training group; † = euthanasia. T1 = Base-line euthanasia; T2 = Post-training euthanasia; T3 = Euthanasia post detraining.

Intervention protocol and training programs

The rats were familiarized with treadmill training (Arktus®, Brazil), adapted for rodents, for 5 days (5 sessions) at 1 km/h lasting 10 min on the first day, with 5 minutes added more on each training day. After familiarization, the incremental test of maximum running capacity (CMC) was carried out following that proposed by (Koch & Britton, 2001) and adapted to the conditions of our laboratory, mainly regarding the minimum speed control sensitivity, which was 0.1 km/h, and electric shock stimuli were not applied (Koch et al., 2001). The treadmill was configured at the beginning of the test with an incline of 10

% and a speed of 1 km/h. After starting the trial, the speed was increased by 0.1 km/h every 2 min, and each animal exercised until exhaustion. The point of exhaustion was operationally defined when the animal could not follow the

treadmill's speed in three consecutive attempts after mechanical stimulation performed by the researcher. In the first week after familiarization, Kock et al. (2001) reported having found CMC of 1 to 1.8 km/h when applying a similar protocol (Koch et al., 2001). The test was used every two weeks to adjust workloads.

The CMIT performed continuous, moderate-intensity exercise at a speed of 80 % of CMC for 10 minutes on the first day and reached 25 minutes (increasing 5 minutes per day) on the last day of week 1, with a fixed incline of 10 %. The duration was increased throughout the training period, as was the intensity (table 1). The HIIT protocol consisted of interval exercise (week 1) of 15 sprints of 30 seconds with 30 seconds of active recovery. Over the weeks, the number of sprints progressively increased, with the intensity starting at 110 % of CMC in week 1, reaching values of 150 % of CMC (Table 1).

Table 1
Training protocols.

Week	CMIT*			HIIT*			Duration (seconds)
	Session duration (min)	Intensity (% MRC)	Session duration (min)	Intensity (% MRC)	Effort (%)	Pause (%)	
1	1° day: 10						
	2° day: 15						
	3° day: 20 4° - 5° days: 25	80%	15	110	50	30	30
	2	30	80%	20	110	50	30
3-4-5	40	80%	20	110	50	30	30
6-7-8	40	100%	20	150	50	30	30

* treadmill inclination set at 10 % throughout the training period; min.= minutes; MRC= maximum running capacity; CMIT= Moderate intensity continuous training group; HIIT= high intensity interval training

Determination of general insulin resistance

General insulin resistance was determined from the Glucose Tolerance Test (GTT) and the Insulin Tolerance Test (TTI). TTG was performed after 4 hours of fasting. After initial blood collection to determine baseline blood glucose values, an 80% glucose solution (2 g/kg of weight) was administered. Additional blood samples were collected after 15, 30, 60, and 120 minutes for the glucose tolerance

test, while blood samples were collected at 5, 20, 35, 60, and 120 minutes for the insulin resistance test, with heparinized capillaries calibrated to 25 μ L, to determine glucose and insulin concentrations. Glucose concentrations were determined by collecting blood from the tail, which was added to a strip inserted into the glucometer. The results were analyzed by determining the areas under the serum glucose curves during the test using the trapezoidal method (Matthews et al., 1990). The TTI test was performed 48 hours after the TTG. The first blood collection was performed after 4 hours of fasting. After subcutaneously administering regular insulin solution (0.5 IU/kg), other supplies were carried out as described above. The analysis was carried out by calculating the glucose decay between 5 and 20 minutes after insulin application. For this, blood glucose values were normalized by the time value of 5 minutes, which was considered 100 %. The difference between 5 and 20 minutes was divided by 15 minutes, and the resulting value was expressed as % blood glucose decline/min.

Determination of adipocyte areas and histological preparations

Histological processing of adipose tissues began with fixation in 10% formalin for 16 h at 4 °C (Lillie Ralph, 1965). The samples were then dehydrated in ethanol, cleared in xylene, and embedded in paraffin (Lillie Ralph, 1965). The microtomy was performed using a Leica microtome, with 3 sections measuring 5 micrometers thick and stained with hematoxylin and eosin (Lillie Ralph, 1965). The reading was performed using a microscope (Leipzig, model 5Xi-eLED, Motic camera, model Moticam 5, 5MP), with a 10x objective and photographic recording using the Motic Images Plus 2.0 software, capturing 4 images. Then, the morphometric measurement (area) was carried out using ImageJ software version 1.8.0_172. Three hundred cells were analyzed, with areas between 200 and 2000 μ m², with intact membrane, randomly counted by the software, and the average

of cells was used to determine the adipocyte length.

Statistical analysis

Shapiro-Wilk test was used to test data normality. A Generalized Estimation Equation (GEE, group x moment) was performed, with Bonferroni *post-hoc* for group and moment, to analyze the area and weight of fatty tissues. The results are presented as mean and standard error. A one-way ANOVA investigated the decay index and area under the curve between groups. For intragroup analysis, repeated measures ANOVA was performed, with Bonferroni *post-hoc*, and Mauchly's test of sphericity was applied. When the sphericity of the data was violated, the Greenhouse-Geisser correction was applied. Analyses with an error value below 5 % were considered significant. The tests were carried out using the SPSS 20 statistical software.

Results

No significant group effect was found ($W = 1.19$, $GL = 2$, $p \geq 0.05$), nor the interaction between time and group (figure 2, panel A; $W = 1.15$, $GL = 4$, $p \geq 0.05$); however, there was a time effect ($W = 12.3$, $GL = 2$, $p = 0.002$) on perilumbar area, with difference observed between T2 and T3 ($747.3 \pm 28.4 \mu\text{m}^2$ vs. $853.0 \pm 15.7 \mu\text{m}^2$), regardless of the group, revealing an increase after detraining period. When analyzing perilumbar adipose tissue weight, there was a significant group effect ($W = 165.7$, $GL = 2$, $p \leq 0.001$), time ($W = 8.16$, $GL = 2$, $p \leq 0.01$), and time x group interaction (figure 2, panel B; $W = 119.2$, $GL = 4$, $p \leq 0.001$). The analysis of univariate effects showed that HIIT had lower mean values of perilumbar weight when compared to CG ($1.94 \pm 0.73 \text{ g}$ vs. $3.38 \pm 0.10 \text{ g}$). The same occurred between CMIT and CG, with CMIT showing lower mean values ($2.13 \pm 0.76 \text{ g}$ vs. $3.38 \pm 0.10 \text{ g}$). Furthermore, for the same variable, differences were found between T1 and T2 ($2.25 \pm 0.05 \text{ g}$ vs. $2.51 \pm 0.11 \text{ g}$) as well as between T1 and T3 ($2.25 \pm 0.05 \text{ g}$ vs. $2.47 \pm 0.13 \text{ g}$), regardless of the group. There was an interaction between time and group, showing a significant difference between CG and CMIT at T2, with the latter having a lower mean (difference between standards, -2.02 g; $p < 0.001$). The same occurred comparing CG and HIIT at T2, with the lower average in HIIT (-1.92 g; $p < 0.001$). Furthermore, CG differed from the HIIT and CMIT at T3 (difference between groups, respectively -2.73 g; -2.12 g; $p < 0.001$).

Analyzing the subscapular brown adipose tissue area, there was no significant group effect ($W = 0.55$, $GL = 2$, $p \geq 0.05$) nor the interaction between group and time (figure 2, panel C; $W = 1.33$, $GL = 4$, $p \geq 0.05$). However, a time effect on adipose area was identified ($W = 42.93$, $GL = 2$, $p \leq 0.001$), with increases from T1 to T2 ($419.9 \pm 38.5 \mu\text{m}^2$ vs. $752.7 \pm 46.1 \mu\text{m}^2$), and from T1 to T3 ($419.9 \pm 38.5 \mu\text{m}^2$ vs. $751.8 \pm 27.5 \mu\text{m}^2$). When analyzing the

subscapular brown adipose tissue weight, there were effects of group ($W = 35.7$, $GL = 2$, $p \leq 0.001$), time ($W = 85.9$, $GL = 2$, $p \leq 0.001$), and interaction between group and time (figure 2, panel D; $W = 13.1$, $GL = 4$, $p \leq 0.01$). Univariate analysis showed that HIIT had lower mean values than CG (0.36 ± 0.01 g vs. 0.47 ± 0.01 g). Furthermore, CMIT mean values were lower than CG (0.40 ± 0.02 g vs. 0.47 ± 0.01 g). A difference was also observed between T1 and T2 (respectively 0.30 ± 0.01 g vs. 0.53 ± 0.02 g) and between

T1 and T3 (0.30 ± 0.01 g vs. 0.43 ± 0.02 g). Furthermore, higher mean values were detected in T2 compared to T3 (0.53 ± 0.02 g vs. 0.43 ± 0.02 g). Significant differences were also observed between CG, HIIT, and CMIT at T2, with higher means in the CG (differences between means, respectively, 0.27 g and 0.41 g; $p \leq 0.001$).

There was no significant effect of group ($W = 0.90$, $GL = 2$, $p \geq 0.05$) nor the interaction between group and time (figure 2, panel E; $W = 1.85$, $GL = 4$, $p \geq 0.05$) for perirenal adipose tissue area. However, a time effect on the area was observed ($W = 8.92$, $GL = 2$, $p \leq 0.01$), and the difference was between T2 and T3 (770.3 ± 11.4 μm^2 vs. 830.9 ± 18.6 μm^2), independent of the group, revealing an increase after detraining.

When analyzing the weight of perirenal adipose tissue, there were effects of group ($W = 78.7$, $GL = 2$, $p \leq 0.001$), time ($W = 6.27$, $GL = 2$, $p \leq 0.04$), and significant interaction between time and group (figure 2, panel F; $W = 20.8$, $GL = 4$, $p \leq 0.001$). The analysis of univariate effects showed that HIIT has lower mean values of perirenal adipose tissue weight when compared to CG (respectively 0.58 ± 0.02 g vs. 0.91 ± 0.02 g). The same happened between CMIT and CG (0.64 ± 0.04 g vs. 0.91 ± 0.02 g). Furthermore, a difference was identified between T1 and T3 (0.63 ± 0.03 g vs. 0.75 ± 0.03 g) regardless of group. Again, there was a difference between CG and HIIT at T2, with CG being 0.60 g ($p \leq 0.001$) heavier. There was also a difference between CG and CMIT, the latter being 0.54 g lighter ($p \leq 0.001$). Furthermore, the CG differed from the HIIT at T3, with the CG being 0.46 g heavier ($p \leq 0.001$).

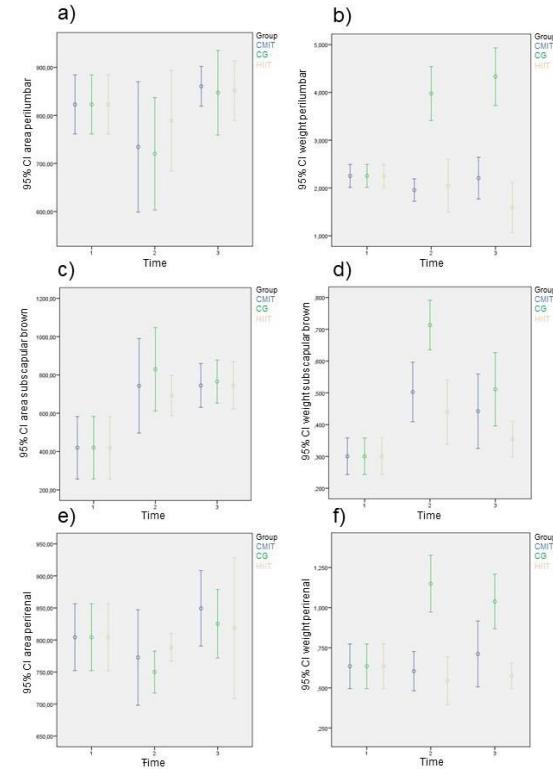


Figure 2. Interaction graph according to time and group for the variables weight and area of fatty tissues.

CG = Control group; CMIT = Moderate intensity continuous training group; HIIT = High-intensity interval training group.

There was no statistical difference in the comparison of the area under the curve for the glucose tolerance test in the comparison between groups after 8 weeks of training ($F = 1.59$; $p = 0.24$) and after 4 weeks of detraining ($F = 0.47$; $p = 0.63$). There was no significant difference between groups of area under the curve considering the insulin resistance test after 8 weeks of training ($F = 0.95$; $p = 0.40$) nor in the calculation of glycemia decay ($F = 0.06$; $p = 0.06$). There was also no difference between groups of the area under the curve after 4 weeks of detraining ($F = 0.76$; $p = 0.48$), unlike the calculation of glycemia decay, which showed a statistically significant difference ($F = 8.79$; $p = 0.005$) between CG and HIIT (0.78 % vs. 1.82 %), with a higher mean percentage for HIIT when compared to CG. There was no intragroup statistical difference for the analysis of the area under the curve for time ($F = 1.5$; $p = 0.26$) and group ($F = 0.0$; $p = 0.99$) and for the calculation of the decay of glycemia in the analysis of time ($F = 1.45$; $p = 0.29$) and group ($F = 2.49$; $p = 0.18$).

Discussion

The aim of the present study was to measure the effects of two types of training and subsequent detraining on different parts of adipose tissue and insulin sensitivity. The main findings were: i) increase in the area of perilumbar adipose tissue between T2 and T3; ii) lower weight of perilumbar fatty tissue in the HIIT and CMIT when compared to the control group; iii) difference in the area between T2 and T3 in the perirenal adipose tissue, regardless of the group; iv) HIIT and CMIT presented lower mean values of perirenal adipose tissue weight when compared to the CG. Furthermore, we observed an increase in the weight of the same tissue between T1 and T3 regardless of the group; v) an increase in the area from T1 to T3 of subscapular brown adipose tissue, regardless of the group; vi) the weight of subscapular brown adipose tissue was lower in HIIT and CMIT when compared to CG; vii) the percentage of blood glucose decline was more significant in the HIIT group when compared to the CG.

Adipose tissue is crucial in energy storage, metabolism, and various physiological processes (Schnaider et al., 2021). It is considered an endocrine organ that secretes hormones and cytokines, including leptin, responsible for satiety, and adiponectin, which promotes the oxidation of fatty acids and the entry of glucose into muscle cells. It can also improve insulin resistance in

muscles and the liver (Carballo et al., 2020). However, the accumulation of white adipose tissue can be harmful, as it is associated with metabolic disorders, endocrine and heart diseases, and, more significantly, joint degeneration. Broadly speaking, it is reported that physical exercise promotes the reduction of this type of adipose tissue, contributing to an increase in energy expenditure and a greater energy flow, resulting in possible weight loss (Hill et al., 2013).

Our findings revealed an increase of 14 % in the perilumbar adipose tissue area and 7 % in the perirenal area from moments T2 to T3, regardless of the group, thus characterizing a process of adipose tissue super-compensation after physical detraining. It may have occurred because perhaps the HIIT did not promote an increase in [La+] levels sufficient to inhibit lipolysis during training (Liu et al., 2020), as expected during the CMIT, thus not directing the supercompensation process towards the glycogen (Nikooie & Samaneh, 2016) and yes to adipose tissue. Therefore, during the detraining cycle, adipose tissue was overcomposed due to increased adipogenesis and decreased lipolysis. In this sense, Nikooie & Samaneh (2016) demonstrated that lactate derived from HIIT (2 min @ 80 % CMC for 1 min of passive recovery, 5 days/week) appears to be used significantly for oxidation and glycogen replacement, which reduces the oxidation of intramuscular triglycerides in the first stage of recovery after intense exercise. On the other hand, it appears that from 10 hours after ceasing activity and chronically (5 weeks), the oxidative capacity of fats is increased, as seen by the abundance of TGF- β 1, which may have been regulated by exposure to high lactate concentrations (Nikooie & Samaneh, 2016). The literature also suggests that weight regain and some metabolic dysfunctions after a physical exercise program ends can be explained by the increase in the 11 β -HSD1 enzyme in WAT stimulated by physical exercise (Teich et al., 2017). It, in turn, is responsible for regulating glucocorticoids (steroid hormones), which affect the signaling of the insulin cascade at muscle levels. It is also known that excess glucocorticoids induce skeletal muscle atrophy, especially in glycolytic fibers, and may thus impair insulin sensitivity (Teich et al., 2017).

In reducing BAD, the literature has discussed different strategies that involve changing lifestyles based on physical exercise (Dambha-Miller et al., 2020). Even though there are disagreements in favor of one type of physical exercise or another, most scientific production has recorded the absence of significant clinically relevant differences between continuous moderate and interval models, including high intensity (Bellicha et al., 2021). In the present study, the weight of adipose tissue reduced in the perilumbar (9 %; 13.5 %) and perirenal (14 %; 5 %) regions, respectively, in the HIIT and CMIT groups, after 8 weeks of intervention, which endorses evidence of partial of scientific literature.

Such findings refute our initial hypotheses that HIIT could promote more significant fat loss than CMIT (Türk et al., 2017). Although there was no difference in weight loss between the two groups, it is worth highlighting the efficiency of HIIT in time and fat reduction, as the time spent in training sessions was shorter when compared to CMIT, which has twice the volume (from the third week onwards). The literature also highlights the importance of physical exercise for reducing visceral fat (Vissers et al., 2013). HIIT is an efficient model for reducing such fat, sometimes superior to other training methods, such as strength training and CMIT. Still, it should be noted that this superiority can be neutralized when energy expenditure is equalized between CMIT and HIIT protocols (Bellicha et al., 2021).

The HIIT and CMIT groups presented lower values of perirenal adipose tissue weight when compared to the CG; however, surprisingly, we observed an increase in the weight of the same tissue between T1 and T3, regardless of the group. This may have occurred because the animals were still growing, as they began training at 60 days, the transition phase to adulthood. However, it is crucial to raise some hypotheses about weight gain during physical training already reported in the literature. Some studies have demonstrated energy compensation and metabolic changes reacting under the stress of increased physical activity (Paravidino et al., 2021). Some theories have already been reported, such as the one exposed by Rowland (1998), where he says that there is a biological control center, in which whenever there is an imbalance, regulatory mechanisms are activated to restore a particular parameter, that is, according to this theory, an increase in the amount of physical activity at one time would be compensated with less physical activity at another time, to restore balance to the system. There is also the concept proposed by Pontzer (2015), who presented the “restricted model” to explain the relationship between energy expenditure and physical activity. According to this model, an individual's metabolism adapts in response to increased physical activity, and above a specific “tipping point,” increased volume of physical activity does not cause a concomitant increase in energy expenditure. According to the authors, this compensation can be explained by behavioral factors (more extended periods of sitting than standing throughout the day compared to a period without exercise) or metabolic changes (decrease in resting metabolic rate, increase in muscular efficiency for same activity demand, or even hormonal changes,

such as a decrease in estrogen and testosterone production and a decrease in the activities of the immune system) (Pontzer, 2015). This compensatory phenomenon of physical activity is also observed in some species of birds and mammals. The “energy budget” of these animals is also limited, and any increase in energy expenditure to maintain basal metabolism would leave a smaller amount of energy available for other functions, such as flying, fighting, or hunting (Paravidino et al., 2021).

One of the main functions of BAT is thermogenesis, which is caused by the oxidation of fatty acids. Multilocular cells form brown fat capable of regulating energy expenditure through adaptive thermogenesis via uncoupling protein (UCP) (Schnaider & Borges, 2021). This protein is responsible for uncoupling oxidative phosphorylation from electron transport; therefore, part of the oxidation energy is dissipated through heat and not through conversion into adenosine triphosphate (Schnaider & Borges, 2021). Recently, the literature revealed that irisin is a myokine considered a potential mediator of exercise-induced energy metabolism, and its secretion is known to promote the darkening of white adipose tissue cells, forming new beige or brown cells (Trettel et al., 2023). Regardless of the modality practiced, there is the secretion of irisin. However, modalities with greater intensity are more efficient in increasing the secretion of this exercise (Vecchiato et al., 2023). In the present study, we detected an increase in the subscapular BAT area from time T1 to time T3, regardless of the group, thus suggesting a possible supercompensation process, as also found in the perirenal and perilumbar adipose tissues, and attribute these results to the methods indicated by Liu et al. (2020), Nikooie & Samaneh (2016) and Teich et al. (2017), already explained. Furthermore, the weight of the subscapular BAT was lower in the HIIT and CMIT when compared to the control group. Corroborating our findings, Teich et al. (2017) revealed that after 3 weeks of physical training (free running/24 hours) accompanied by caloric restriction, male Sprague-Dawley rats reduced the absolute and relative weight of adipose tissues (epididymal, perirenal, and inguinal), an effect not observed with the sedentary group. The authors also report that, after a week of detraining, the rats in the trained group significantly increased the weight of the tissues mentioned above. However, our study did not detect any objective possibility of overcompensation in tissue weights, which may have occurred because we did not induce obesity at the beginning of the analysis (Teich et al., 2017).

The effects of exercise on insulin sensitivity are acute and temporary, and for lasting benefits, constant physical activity is necessary (Dimenna & Arad, 2021). In this sense, Shakoor et al. (2023), after placing 20 adults male Wistar rats on a CMIT program (treadmill running, 5 days/week, 60 minutes/day, 25 m/min), divided into two groups (trained for 4 weeks and untrained for 8 weeks, and prepared for 8 weeks and unfitness for 4 weeks), found that the

improvements acquired with physical training were not maintained after the detraining periods. Furthermore, Teich et al. (2017) also found that after 3 weeks of CMIT, the rats significantly improved their insulin sensitivity and glucose tolerance. However, after a week of detraining, these values returned to baseline values and were worse than those before the beginning of the intervention, assuming a super compensatory effect. Our study found no difference between groups or periods in insulin sensitivity after 8 weeks of intervention; however, it revealed that the percentage of blood glucose decline was more significant in the HIIT group than the CG after a detraining period. It may have occurred due to increased irisin (a measure not evaluated in our study).

Another point that may help explain our results is the findings of the meta-analysis conducted by Jolleyman et al. (2015), in which the authors report that HIIT is more effective in improving insulin resistance measures compared to CMIT and CG without exercise. According to the authors of the meta-analysis, this superiority can be explained by two factors: interval and high intensity. In addition, it is recognized that muscle glycogen is not significantly affected after CMIT, unlike what was observed after HIIT. This fact may explain why HIIT can increase insulin sensitivity in a more significant way than CMIT (Jolleyman et al., 2015) since the reduction in muscle glycogen induced by training is a crucial factor in the post-training improvement in insulin sensitivity (Bogardus et al., 1983), which may explain our findings.

Our study is not free from limitations, making us look at some results cautiously. One of the essential points is that lactate concentration during training was not analyzed, but we controlled the intensity of activity using the CMC test. Another critical point is that the animals were not induced to become obese before the interventions began. Furthermore, no prior selection of born-running rats was carried out (Gobatto, 2007), which resulted in difficulties in making the animals run during training interventions. However, this was an innovative study where different training methods were used to analyze the super-compensation of fatty tissues, which until now, to the researchers' knowledge, was not available in the literature.

Conclusion

Our findings revealed that the intervention groups had lower adipose tissue weight than the control group. Furthermore, the perirenal and

perilumbar adipose tissues underwent a process of supercompensation during the de-training period, as well as an increase in the area of adipocytes in the subscapular BAT from T1 to T2. There was superior insulin sensitivity in the HIIT group compared to the control group after the detraining period. Therefore, it is concluded that 8 weeks of both interventions (CMIT and HIIT) are efficient for controlling weight and adipose tissue area; however, this control is lost after 4 weeks of detraining in terms of adipocyte diameter, thus suggesting adipocyte hypertrophy. Furthermore, HIIT is more efficient in improving insulin sensitivity than CMIT. More studies are needed to understand the supercompensation of fatty tissues better.

References

- Bellicha, A., Van Baak, M. A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J. E., Busetto, L., Carraça, E. V., Dicker, D., Encantado, J., Ermolao, A., Farpour-Lambert, N., Pramono, A., Woodward, E., & Oppert, J. M. (2021). Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies. *Obesity Reviews*, 22(S4). doi: 10.1111/obr.13256
- Bogardus, C., Thuillez, P., Ravussin, E., Vasquez, B., Narimiga, M., & Azhar, S. (1983). Effect of Muscle Glycogen Depletion on In Vivo Insulin Action in Man. *The Journal of clinical investigation*, 72, 1605-1610. doi.org/10.1172/JCI111119
- Carballo, M. C. S., Pinto, L. C. S., & Brito, M. V. H. (2020). The role of adiponectin in ischemia-reperfusion syndrome: a literature review. *Einstein*, 18, 1-6. doi: 10.31744/einstein_journal/2020rw5160
- Dambha-Miller, H., Day, A. J., Strelitz, J., Irving, G., & Griffin, S. J. (2020). Behavior change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabetic Medicine*, 37(4), 681–688. doi: 10.1111/dme.14122
- Del Vecchio Fabrício, Coswig Victor, Cabistany Leo, Orcy Rafael, & Gentil PAulo. (2020). Effects of exercise cessation on adipose tissue physiological markers related to fat regain: A systematic review. *Open Medicine*, 8, 1-14. doi: 10.1177/2050312120936956
- Dimenna, F. J., & Arad, A. D. (2021). The acute vs. chronic effect of exercise on insulin sensitivity: nothing lasts forever. In *Cardiovascular Endocrinology and Metabolism* 10(3), 149–161. doi: 10.1097/XCE.0000000000000239
- Gerard Koch, L., Britton, S. L., Gerard, L., & Britton Artifi, S. L. (2001). *Artificial selection for intrinsic aerobic endurance running capacity in rats*. Retrieved from <http://physiolgenomics.physiology.org>

- Gobatto, F. de B. M. (2007). Protocolos invasivos e não invasivos para avaliação aeróbia e anaeróbia de ratos wistar. Universidade Estadual Paulista.
- Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. (2013). The importance of energy balance. *European Endocrinology*, 9(2), 111–115. doi: 10.17925/ee.2013.09.02.111
- Jelleyman, C., Yates, T., O'Donovan, G., Gray, L. J., King, J. A., Khunti, K., & Davies, M. J. (2015). The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: A meta-analysis. In *Obesity Reviews*, 16(11), 942–961. doi: 10.1111/obr.12317
- Jesus, L. A. S., Gravani, E. P. L., Neto, M. N. F., Miguel, C., Ribeiro, J., Talma, A., Bergamani, B., & Reboredo, M. (2019). Physical exercise and obesity: prescription and benefits. *HU Revista*, 44(2), 269–276.
- Lehnens, A. M., Leguisamo, N. M., Pinto, G. H., Markoski, M. M., De Angelis, K., Machado, U. F., & Schaan, B. (2010). The beneficial effects of exercise in rodents are preserved after detraining: A phenomenon unrelated to GLUT4 expression. *Cardiovascular Diabetology*, 9. doi: 10.1186/1475-2840-9-67
- Lillie Ralph. (1965). *Histopathologic technic and practical histochemistry* (3rd ed.). New York: mcgraw-hill book company.
- Liu, Y., Dong, G., Zhao, X., Huang, Z., Li, P., & Zhang, H. (2020). Post-exercise Effects and Long-Term Training Adaptations of Hormone Sensitive Lipase Lipolysis Induced by High-Intensity Interval Training in Adipose Tissue of Mice. *Frontiers in Physiology*, 11. doi: 10.3389/fphys.2020.535722
- Matthews, J., Atman Douglas, Campbell MJ, & Royston Patrick. (1990). Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ*, pp. 300, 230–235. doi: 10.1136/bmj.300.6719.230
- Nikooie Rohollah, & Samaneh Sajadian. (2016). Exercise-induced lactate accumulation regulates intramuscular triglyceride metabolism via transforming growth factor- β 1 mediated pathways. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 419, 244–251. doi: 10.1016/j.mce.2015.10.024
- Paravidino, V. B., Mediano, M. F. F., & Sichieri, R. (2021). Physical Exercise, Energy Expenditure, and Weight Loss: An Assumption not Always Observed in Practice. In *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 34(6), 734–736. Sociedade Brasileira de Cardiologia. doi: 10.36660/ijcs.20200090
- Pontzer, H. (2015). Constrained Total Energy Expenditure and the Evolutionary Biology of Energy Balance. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 43(3), 110–116. doi: 10.1249/JES.0000000000000048
- Rosenwald, M., & Wolfrum, C. (2014). The origin and definition of beige versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte*, 3(1), 4–9. doi: 10.4161/adip.26232
- Rowland T. W. (1998). The biological basis of physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30, 392–399. doi: 10.1097/00005768-199803000-00009
- Ryan, B. J., Schlech, M. W., Ahn, C., Ludzki, A. C., Gillen, J. B., Varshney, P., Van Pelt, D. W., Pitchford, L. M., Chenevert, T. L., Gioscia-Ryan, R. A., Howton, S. M., Rode, T., Hummel, S. L., Burant, C. F., Little, J. P., & Horowitz, J. F. (2020). Moderate-Intensity Exercise and High-Intensity Interval Training Affect Insulin Sensitivity Similarly in Obese Adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(8), E2941–E2959. doi: 10.1210/clinend/dgaa345
- Schnaider, J. M., & Borges, B. E. (2021). Tecido adiposo marrom em adultos como alvo de estudo no desenvolvimento de novas terapias para o manejo e tratamento da obesidade: uma revisão integrativa. *Revista de Medicina*, 100(5), 460–471. Doi: 10.11606/issn.1679-9836.v100i5p460-471
- Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 32–32.
- Sertie, R. A. L., Andreotti, S., Proença, A. R. G., Campana, A. B., & Lima, F. B. (2015). Fat gain with physical detraining is correlated with increased glucose transport and oxidation in periepididymal white adipose tissue in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(7), 650–653. doi: 10.1590/1414-431X20154356
- Sertie, R. A. L., Andreotti, S., Proença, A. R. G., Campana, A. B., Lima-Salgado, T. M., Batista, M. L., Seelaender, M. C. L., Curi, R., Oliveira, A. C., & Lima, F. B. (2013). Cessation of physical exercise changes metabolism and modifies the adipocyte cellularity of the periepididymal white adipose tissue in rats. *Journal of Applied Physiology*, 115(3), 394–402. doi: 10.1152/japplphysiol.01272.2012
- Shakoor, H., Kizhakkayil, J., Khalid, M., Mahgoub, A., & Platat, C. (2023). Effect of Moderate-Intense Training and Detraining on Glucose Metabolism, Lipid Profile, and Liver Enzymes in Male Wistar Rats: A Preclinical Randomized Study. *Nutrients*, 15(17). doi: 10.3390/nu15173820
- Teich, T., Pivovarov, J. A., Porras, D. P., Dunford, E. C.,

- & Riddell, M. C. (2017). Curcumin limits weight gain, adipose tissue growth, and glucose intolerance following the cessation of exercise and caloric restriction in rats. *J Appl Physiol*, 123, 1625–1634. doi: 10.1152/japplphysiol.01115.2016.
- Trettel, C. dos S., Pelozin, B. R. de A., Barros, M. P., Bachi, A. L. L., Braga, P. G. S., Momesso, C. M., Fur-tado, G. E., Valente, P. A., Oliveira, E. M., Hoger-vorst, E., & Fernandes, T. (2023). Irisin: An anti-inflammato-ry exerkine in aging and redox-mediated comorbidities. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. doi: 10.3389/fendo.2023.1106529
- Türk, Y., Theel, W., Kasteleyn, M. J., Franssen, F. M. E., Hiemstra, P. S., Rudolphus, A., Taube, C., & Braunstahl, G. J. (2017). High intensity training in obe-sity: a Meta-analysis. *Obesity Science and Practice*, 3(3), 258–271. doi: 10.1002/osp4.109
- Vecchiato, M., Zanardo, E., Battista, F., Quinto, G., Ber-gia, C., Palermi, S., Duregon, F., Ermolao, A., & Neu-nhaeuserer, D. (2023). The Effect of Exercise Training on Irisin Secretion in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(1). doi: 10.3390/jcm12010062
- Vissers, D., Hens, W., Taeymans, J., Baeyens, J. P., Poortmans, J., & Van Gaal, L. (2013). The Effect of Ex-ercise on Visceral Adipose Tissue in Overweight Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 8(2). doi: 10.1371/journal.pone.0056415

Datos de los/as autores/as y traductor/a:

Alex de Souza	personalalexander@gmail.com	Autor/a
Gabriel de Moraes Siqueira	gabrieldemoraessiqueira@gmail.com	Autor/a
Anelize de Oliveira Campello Felix	anelizecampellofelix@gmail.com	Autor/a
Carlos Castilho de Barros	barroscampel@gmail.com	Autor/a
Luis Augusto Xavier Cruz	laugustocruz@gmail.com	Autor/a
Rafael Bueno Orcy	rafaelorcny@gmail.com	Autor/a
Fabrício Boscolo del Vecchio	fabricioboscolo@gmail.com	Autor/a
Thaís de Almeida Rochefort	rochefort.thais@gmail.com	Traductor/a

Conclusão

Os dois estudos realizados nesta tese investigaram os impactos do treinamento físico, seguido por destreinamento, sobre os parâmetros do tecido adiposo e a sensibilidade à insulina. O primeiro estudo experimental evidenciou que tanto o CMIT quanto o HIIT são eficazes para reduzir a massa e a área do tecido adiposo em diferentes regiões. Contudo, esses efeitos benéficos foram amplamente revertidos após o período de destreinamento, com aumento do tamanho dos adipócitos e sinais de supercompensação, especialmente no tecido adiposo branco. Adicionalmente, o HIIT mostrou-se mais eficiente em preservar a sensibilidade à insulina em comparação ao CMIT e ao grupo controle, mesmo após o destreinamento.

O segundo estudo, uma revisão sistemática com meta-análise, reforçou a ideia de que o destreinamento reverte parte dos benefícios adquiridos com o treinamento físico, mas destacou que tanto o HIIT quanto o CMIT conseguem preservar parcialmente a redução da massa adiposa. No entanto, os impactos sobre a morfologia dos adipócitos e a sensibilidade à insulina não foram tão evidentes, indicando a necessidade de estudos adicionais para explorar intervenções que possam mitigar os efeitos negativos do destreinamento.

Assim, conclui-se que, embora o treinamento físico promova adaptações benéficas ao tecido adiposo e à sensibilidade à insulina, essas melhorias são altamente dependentes da continuidade do estímulo. Estratégias para minimizar os efeitos adversos do destreinamento são essenciais, especialmente para maximizar os benefícios metabólicos a longo prazo. Estes achados têm implicações práticas importantes para a prescrição de programas de exercício físico, sugerindo que modelos de treinamento intervalado de alta intensidade podem serem preferíveis em contextos onde a interrupção temporária do exercício é previsível.

Apêndices

Apêndice A- Diário de pesquisa

Nosso estudo tem como objetivo comparar os efeitos do destreinamento físico de 2 tipos diferentes de protocolo, a saber: treinamento contínuo de moderada intensidade e treinamento intervalado de alta intensidade, em ratos Wistar. As variáveis a serem investigadas serão: área e massa dos adipócitos, peso corporal, índice de Lee, resistência e sensibilidade a insulina.

Nosso projeto já estava escrito a alguns anos e já aprovado pelo comitê de ética animal, por isso pudemos começar logo a parte prática. Fizemos algumas reuniões entre a equipe para afinar e discutir a metodologia. O pedido dos animais foi feito ao biotério da UFPel que nos deu um prazo de até 60 dias para nos entregar os animais.

Dia 1- 25 de junho de 2021

Hoje recebemos 63 ratos, identificamos as caixas com etiquetas, nas quais contêm as informações de número da caixa, grupo de intervenção (HIIT- CONTÍNUO-CONTROLE), quantidade de animais por caixa. Ainda, pesamos todos os animais e anotamos na planilha o peso de cada animal, pesamos também a ração que foi colocada a disposição deles, foi adicionada 600g de ração por caixa.

Dia 2- 28 de junho de 2021

Começamos a familiarização dos animais, cada rato ficou 10 minutos na esteira, que estava a 1km/h. O rato 3 da caixa 1 e o rato 1 da caixa 5 do grupo HIIT tiveram dificuldade em se manter caminhando na esteira, após 5 minutos de atividades decidimos tirá-los da esteira. Fizemos ainda a pesagem da ração que foi adicionada no dia 25/06, a diferença entre a ração adicionada no dia 25/06 e o valor encontrado na balança foi anotado e reconhecido como o consumo de ração destes 3 dias.

Dia 3- 29 de junho de 2021

Hoje demos continuidade a familiarização dos ratos com a esteira. Cada rato passou 15 minutos caminhando a 1km/h.

Dia 4- 30 de junho de 2021

Hoje demos continuidade a familiarização dos ratos com a esteira. Cada rato passou 20 minutos caminhando a 1 km/h. O rato 2 da caixa 1 teve dificuldade de se manter caminhando, tiramos ele por 2 minutos e depois recolocamos na esteira.

Dia 5- 01 de julho de 2021

Hoje foi feita a primeira eutanásia dos animais, retiramos os tecidos dos ratos das caixas 9, 8 e 7 do grupo controle. Os tecidos coletados foram: Tecido adiposo peri

lombar, perirenal, epididimal, marrom subescapular, coração, fígado e músculo sóleo. Após, foi dada continuidade da familiarização do grupo HIIT e Contínuo. Os ratos caminharam por 10 minutos a 1 km/h.

Dia 6- 06 de julho de 2021

Hoje foi realizado o teste de capacidade máxima de corrida com os ratos, pegamos os ratos nº1 das caixas 1, 2 e 3 de ambos os grupos para realização do teste. Encontramos valores entre 1,4 e 1,8. Logo após os outros ratos continuaram na familiarização. Os ratos que fizeram o teste não participaram da familiarização.

Dia 7- 05 de julho de 2021

Hoje demos início aos protocolos de treinos, fizemos a pesagem das rações e praticamos a coleta de lactato. No grupo HIIT os ratos 2 da caixa 3; 1,2,3 da caixa 4 e o 3 da caixa 5 cansaram por volta dos 7 minutos de treino. O grupo continuo se manteve bem. Também fizemos a medida do comprimento naso-anal dos animais que foram eutanasiados na semana passada. No dia acabamos esquecendo de realizar essa medida, então hoje descongelamos os cadáveres para realização da medida.

Dia 8 - 06 de julho de 2021

Hoje demos sequência nos protocolos de treinos, não foi possível coletar lactato por que o Yellow não está funcionando bem.

Dia 9 - 07 de julho de 2021

Seguimos dando sequência nos protocolos de treinos, alguns ratos das caixas 4, 5 e 6 do grupo HIIT estão com bastante dificuldade de se manterem durante os sprints.

Dia 10- 08 de julho de 2021

Hoje fizemos a pesagem das rações para controle alimentar e mais um dia dando sequência nos treinos, o rato 3 da caixa 5 cansou aos 20min de treino, tivemos que retirar da esteira.

Dia 11- 09 de julho de 2021

Seguimos dando sequência nos protocolos de treinos, o rato 3 da caixa 2 cansou, tivemos que retirar da esteira.

Dia 12- 12 de julho de 2021

Hoje fizemos outro teste de capacidade máxima de corrida com os ratos 1 das caixas 1, 2 e 3 para coletar lactato pré e pós teste, porém, o Yellow não analisou corretamente, dando valores inesperados. Também pesamos as rações, mas não conseguimos repor as 500g que sempre colocamos porque faltou a ração na qual estávamos usando, então deixamos o resto que tinha sobrado, para esperar chegar

novamente.

Dia 13- 13 de julho de 2021

Hoje demos sequência aos protocolos de treinamento, os ratos da caixa 4 5 e 6 do grupo HIIT está sendo difícil de fazer os sprints.

Dia 14- 14 de julho de 2021

Hoje demos sequência aos protocolos de treinamento, o rato 1 da caixa 1 do grupo continuo se negou a andar, então foi retirado da esteira. A ração certa ainda não chegou, então foi colocado a que tinha disponível

Dia 15- 15 de julho de 2021

Os protocolos de treinos foram aplicados. A única intercorrência foi que o animal 1 da caixa 1 do grupo contínuo não conseguiu treinar, ele foi retirado da caixa. As rações padrão ainda não chegaram.

Dia 16- 16 de julho de 2021

Todos os acontecimentos iguais ao dia anterior

Dia 17- 19 de JULho de 2021

Hoje foi realizada a segunda bateria de testes de capacidade máxima de corrida. O rato 1, da caixa 1, do grupo HIIT apresentou comportamento anormal e não realizou o teste, o mesmo foi substituído pelo animal 2 da mesma caixa e grupo. Ainda, durante os protocolos de treino (já com ajuste de intensidade) os animais 1,2,3 da caixa 4 do grupo HIIT, não completaram o treinamento. Por fim, ao término do protocolo de treino foi constatado que o animal 2, da caixa 5 do grupo HIIT, machucou as patas traseiras.

Dia 18- 20 de Julho de 2021

Os protocolos de treinos foram aplicados. A intercorrência foi que o animal 1 da caixa 1 do grupo contínuo não conseguiu treinar, ele foi retirado da caixa, o rato 1, 2 e 3 da caixa 4 e rato 2 da caixa 5 tiveram que ser retirados antes do término do treino, o rato 2 da caixa 5 machucou uma das patas traseiras. As rações padrão ainda não chegaram.

Dia 19- 21 de Julho de 2021

Os protocolos de treinos foram aplicados. A intercorrência foi que o animal 1 da caixa 1 do grupo contínuo não conseguiu treinar, ele foi retirado da caixa, o rato 1 e 3 da caixa 4 tiveram que ser retirados antes do término do treino, o rato 2 da caixa 5 nem foi colocado pois machucou uma das patas traseiras. As rações padrão ainda não chegaram.

Dia 20- 22 de julho de 2021

Sem registro

Dia 21- 23 de julho de 2021

Hoje todos os protocolos de treinos foram aplicados. Hoje também chegaram as rações padrão. Estávamos sem ração padrão desde o dia 12 de julho, assim perdemos o controle alimentar por 2 semanas, pois a ração que foi utilizada não permitia o controle devido ao tamanho dos grãos.

Dia 22- 26 de julho de 2021

Hoje aplicamos os protocolos de treino de forma cotidiana. Depois de aproximadamente 5 dias conseguimos fazer com que os ratos 1 e 2 da caixa 4 do grupo HIIT, voltassem a responder aos treinos, porém o animal 3 da mesma caixa não respondeu ao treinamento.

Dia 23- 27 de julho de 2021

Hoje foram feitas as pesagens das rações e aplicamos os protocolos de treino. O animal 1, da caixa 1, do grupo contínuo continua a não responder aos treinamentos, isto está acontecendo a aproximadamente uma semana, o mesmo ocorre com o animal 3 da caixa 4 do grupo HIIT.

Dia 24- 28 de julho de 2021

Hoje foram feitos os protocolos de treino. O animal 1, da caixa 1, do grupo contínuo continua a não responder aos treinamentos. Conseguimos fazer com que todos os ratos do grupo HIIT realizassem os treinos

Dia 25- 29 de julho de 2021

Hoje foram feitos os protocolos de treino. O animal 1, da caixa 1, do grupo contínuo continua a não responder aos treinamentos. Os ratos 2 e 3 da caixa 3 do contínuo machucaram as patas e tiveram que ser removidos antes do fim do treino. Seguimos sem conseguir analisar lactato devido ao Yellow não funcionar direito.

Dia 25- 30 de julho de 2021

Hoje foram feitos os protocolos de treino. O animal 1, da caixa 1, do grupo contínuo continua a não responder aos treinamentos. Também foi feita a pesagem dos animais

Dia 26- 02 de Agosto de 2021

Hoje foi feito mais um teste de capacidade máxima de corrida para ambos os grupos. As velocidades médias não se alteraram, portanto os protocolos de treino seguem iguais. O rato 2 da caixa 1 do grupo HIIT teve que sair aos 8 min porque machucou a pata. O rato 1 da caixa 4 do grupo HIIT se negou a correr e teve que ser removido.

Dia 27- 03 de Agosto de 2021

O rato 2 da caixa 1 do grupo HIIT teve que sair porque estava com a pata machucada.

O rato 1 da caixa 4 do grupo HIIT se negou a correr e teve que ser removido.

Dia 28- 04 de Agosto de 2021

O rato 2 da caixa 1 do grupo HIIT não treinou porque estava com a pata machucada.

O rato 1 da caixa 4 do grupo HIIT se negou a correr e teve que ser removido.

Dia 29- 05 de Agosto de 2021

O rato 2 da caixa 1 do grupo HIIT não treinou porque estava com a pata machucada.

O rato 1 da caixa 4 do grupo HIIT continua se negando a correr

Dia 30 - 06 de Agosto de 2021

Hoje foi feita a pesagem dos animais e os protocolos de treino. O rato 1 da caixa 4 do grupo HIIT continua se negando a correr e o rato 2 da caixa 5 foi removido aos 7 minutos pois machucou a unha.

Dia 31- 9 de Agosto de 2021

Hoje realizamos os testes de concentração de lactato e glicose sanguínea. O professor Fabrício compareceu para nos auxiliar e trouxe o lactímetro portátil, o qual foi usado para análise da concentração de lactato. Foram coletadas amostras pré e pós treino de 6 animais de cada grupo de intervenção. Ao final foi constatado que os treinos estão abaixo do L2. Assim após discussão entre nós ficou decidido que iríamos aumentar a intensidade de ambos os grupos de treino, passando o grupo contínuo por 100% da CMC, e o grupo HIIT para 150% da CMC no período de esforço e 50% da mesma na recuperação. Ainda, ficou decidido que a partir desta semana seriam apenas 4 dias de treino, e se necessário for reduziria ainda mais, passando para 3 vezes.

Dia 32- 10 de Agosto de 2021

Hoje realizamos alguns experimentos com velocidades mais altas , equivalentes a 150% da CMC, no grupo HIIT. E constatamos que os animais respondem a esta velocidade, e que os animais que não respondiam com velocidades mais baixas não respondem também nas velocidades altas.

Dia 33- 12 de Agosto de 2021

Hoje iniciamos oficialmente a mudança dos protocolos de treino dos animais, o grupo contínuo fez 40 minutos a 100%CMC, ou seja, 1,5km/h, o rato 1 da caixa 1 continua fora por nao querer correr , o rato 1 da caixa 2, rato 2 da caixa 2 , o rato 3 da caixa 3 e rato 1 e 2 da caixa 4 saíram porque se machucaram. O grupo HIIT fizeram 15 minutos de treino a 150%CMC, ou seja, 2,5km/h. O rato 2 da caixa 1 não correu

porque não vem acompanhando os treinos há algum tempo. O rato 1 da caixa 3, 3 da caixa 4 se machucaram e 2 da caixa 5 não quis correr.

Dia 34 - 13 de Agosto de 2021

Dia 35 - 16 de Agosto de 2021

Hoje foi dado sequência aos protocolos de treino, o grupo HIIT fez 20 minutos de treino e o contínuo fez 40 minutos. O rato 1 da caixa 1 do grupo HIIT saiu faltando 6 minutos para acabar porque machucou a pata, o rato 1 da caixa 4 não foi colocado porque não vem treinando e o rato 2 da caixa 5 saiu faltando 8 minutos para acabar. Os ratos 1 e 2 da caixa 2 contínuo não foram colocados a correr porque se machucaram semana passada, rato 1 da caixa 3 do contínuo saiu faltando 18 minutos para acabar, rato 2 da caixa 1 faltando 6 minutos para acabar, rato 3 da caixa 1 saiu faltando 4 minutos porque cansou e o rato 2 da caixa 6 saiu faltando 15 minutos para acabar o treino

Dia 36 - 17 de Agosto de 2021

Dia 37 - 19 de Agosto de 2021

Hoje foi dado sequência aos protocolos de treino, o grupo HIIT fez 20 minutos de treino e o contínuo fez 40 minutos. Rato 2 da caixa 1 do hiit não quis correr, o treino foi parado aos 13 min porque o rato 3 da caixa 3 machucou bem feio a calda, Rato 1 da caixa 4 não foi colocado porque não vem querendo treinar, o 2 da caixa 5 foi removido porque não quer correr. No grupo contínuo das caixas 1 2 e 3 apenas o rato 3 da caixa 3 terminou o treino, o rato 1 da caixa 6 nao quis correr e o 3 da caixa 5 saiu faltando 28 minutos para acabar o treino.

Dia 38 - 20 de Agosto de 2021

Sem registro

Dia 39 - 23 de Agosto de 2021

Hoje foi dado sequência aos protocolos de treino, o grupo HIIT fez 20 minutos de treino e o contínuo fez 40 minutos. Os ratos 1 da caixa 1 contínuo segue sem treinar, os ratos 1 e 2 da caixa 2 não treinaram porque estão machucados, o 1 rato 1 da caixa 6 não quis correr. no grupo HIIT o rato 3 da caixa 6 saiu assim como o 1 da caixa 4 não quiseram correr, rato 2 da caixa 5 foi removido durante o treino por se negar a correr também.

Ao longo dos dias nossa maior dificuldade foi fazer os animais cumprirem os protocolos de treino, muitos não corriam, nem mesmo com estímulos mecânicos, como cutucar a bunda com um graveto. Com isso muitos animais se machucaram,

outros tiveram de sair da esteira antes do tempo previsto para que não se machucassem como os outros.

Em conversa com uma professora (não lembro o nome), conhecida do professor Fabrício descobrimos que os Wistar não são a melhor espécie para treinos de corrida, segundo ela esses animais são bons para treinos em meio aquático, para treinos que envolvem corrida o correto é utilizar os camundongos. Descobrimos também que tínhamos que termos feito um teste pré intervenção para descobrir quais animais são considerados corredores, pois há sempre um percentual de animais que não respondem aos treinos. Assim poderíamos ter selecionado apenas aqueles melhores para o experimento e possivelmente nossos resultados teriam sido diferentes.

Apêndice B- Estratégia de busca
PUBMED

Search	Query	Results	Time
#12	Search: (((((training cessation) OR (detraining)) OR (exercise detraining)) OR (exercise cessation)) AND (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)) OR (adipocytes)) OR (lipogenesis)) OR (insulin sensitivity)))) OR (supercompensation)	<u>720</u>	13:13:17
#11	Search: (((((training cessation) OR (detraining)) OR (exercise detraining)) OR (exercise cessation)) AND (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)) OR (adipocytes)) OR (lipogenesis)) OR (insulin sensitivity)))	<u>552</u>	13:11:07
#10	Search: (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)) OR (adipocytes)) OR (lipogenesis)) OR (insulin sensitivity)	<u>754,210</u>	13:10:48
#9	Search: (((((training cessation) OR (detraining)) OR (exercise detraining)) OR (exercise cessation)) AND (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)) OR (adipocytes)))	<u>356</u>	13:09:44
#8	Search: (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)) OR (adipocytes))	<u>634,589</u>	13:09:24
#7	Search: (((((training cessation) OR (detraining)) OR (exercise detraining)) OR (exercise cessation)))	<u>552</u>	13:08:24

Search	Query	Results	Time
	AND (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)) OR (insulin sensitivity))		
#6	Search: (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)) OR (insulin sensitivity))	<u>736,475</u>	13:08:05
#5	Search: (((((training cessation) OR (detraining)) OR (exercise detraining)) OR (exercise cessation)) AND (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)) OR (lipogenesis)))	<u>354</u>	13:06:58
#4	Search: (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)) OR (lipogenesis))	<u>618,841</u>	13:06:24
#3	Search: (((((training cessation) OR (detraining)) OR (exercise detraining)) OR (exercise cessation)) AND (((((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism))))	<u>354</u>	13:04:28
#2	Search: (((fat tissue) OR (adipose tissue)) OR (adipose metabolism)) OR (fat metabolism)	<u>616,414</u>	13:03:54
#1	Search: (((training cessation) OR (detraining)) OR (exercise detraining)) OR (exercise cessation))	<u>26,713</u>	13:02:47

EMBASE

História [Salvar](#) | [Excluir](#) | [Visualizar impressão](#) | [Exportar](#) | [E-mail](#) [Combinar >](#) usando

- #13 #11 AND #12
- #12 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #10 supercompensation
- #9 insulin AND sensitivity
- #8 lipogenesis
- #7 fat AND metabolism
- #6 adipose AND metabolism
- #5 adipose AND tissue
- #4 exercise AND cessation
- #3 exercise AND detraining
- #2 detraining
- #1 ('training'/exp OR training) AND ('cessation'/exp OR cessation)

SportDiscus

(training cessation OR detraining OR exercise detraining OR exercise cessation) AND
(adipose tissue OR adipose metabolism OR fat metabolism OR lipogenesis OR insulin
sensitivity OR supercompensation)