



Universidade Federal do Espírito Santo
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

**INFLUÊNCIA DOS CAPSINÓIDES E DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO
CONTÍNUO SOBRE MORFOLOGIA CARDÍACA DE RATOS COM
OBESIDADE**

DANIEL ANDRES GOMEZ SAIZ

VITÓRIA/ES
2026

DANIEL ANDRES GOMEZ SAIZ

**INFLUÊNCIA DOS CAPSINÓIDES E DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO
CONTÍNUO SOBRE A MORFOLOGIA CARDÍACA DE RATOS COM
OBESIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Área de concentração: Fisiologia Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. André Soares Leopoldo.

VITÓRIA/ES

2026

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas
- SIBI/UFES e elaborada pelo autor

Gomez Saiz, Daniel Andres, 1994-

G633i Influência dos capsinóides e do exercício físico aeróbio
contínuo sobre morfologia cardíaca de ratos com obesidade /
Daniel Andres Gomez Saiz. - 2026.

73 p. : il.

Orientador: André Soares Leopoldo.

Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Obesidade. 2. Coração. 3. Remodelação. 4. Exercício físico.

I. Soares Leopoldo, André. II. Universidade Federal do Espírito
Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 612



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Ata da sessão de defesa de dissertação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, do discente **DANIEL ANDRES GOMEZ SAIZ**, candidato ao grau de mestre em Ciências Fisiológicas, realizada às 13:45h do dia 18 de novembro do ano dois mil e vinte e cinco, na Universidade Federal do Espírito Santo. O presidente da banca e orientador, Prof. Dr. André Soares Leopoldo, apresentou os demais membros da comissão examinadora, constituída pelos Doutores: Danilo Sales Bocalini da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), como examinador interno e Dijon Henrique Salomé de Campos da Universidade Estadual Paulista (Unesp), como examinador externo, Leonardo dos Santos da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Camila Renata Correa da Universidade Estadual Paulista (Unesp), como suplentes internos e externos respectivamente. Em seguida, cedeu a palavra ao candidato que em 60 minutos apresentou sua dissertação intitulada **“INFLUÊNCIA DOS CAPSINOIDES E DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO CONTÍNUO SOBRE MORFOLOGIA CARDÍACA EM RATOS COM OBESIDADE”**. Terminada a apresentação do aluno, o presidente retomou a palavra e a cedeu aos membros da Comissão Examinadora, um a um, para procederem à arguição. O presidente convidou a Comissão Examinadora a se reunir em separado para deliberação. Ao final, a Comissão Examinadora retornou e o presidente informou aos presentes que a dissertação havia sido aprovada e que o aluno deve providenciar dentro do período de 90 dias, a versão final da dissertação. O Presidente, então, deu por encerrada a sessão, e lavrou a presente ata, que é assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Vitória, ES - 18 de novembro de 2025.

Prof. Dr. André Soares Leopoldo
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) – Orientador

Prof. Dr. Danilo Sales Bocalini
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) – Titular interno



Documento assinado digitalmente
DIJON HENRIQUE SALOME DE CAMPOS
Data: 21/11/2025 17:59:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Dijon Henrique Salomé de Campos
Universidade Estadual Paulista (Unesp) – Titular Externo



Campus Universitário de Maruípe – Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe, Vitória – ES, 29043-900
Tel. (27)3335-7340 | cienciasfisiologicas.ufes.br | pos.cienciasfisiologicas@ufes.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
DANILO SALES BOCALINI - SIAPE 2998807
Departamento de Desportos - DD/CEFD
Em 24/11/2025 às 09:37

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link: <https://api-lepisma.prod.ukf.ufes.br/arquivos-assinados/1244677?tipoArquivo=O>



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.269 de 30/08/2018, por
ANDRE SOARES LEOPOLDO - SIAPE 2871528
Departamento de Desportos - DD/CEFD
Em 02/12/2025 às 09:10

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link: <https://api-lepisma.prod.uks.ufes.br/arquivos-assinados/1249820?tipoArquivo=O>

DEDICATÓRIA

A mi mamá Sandra Saiz, por siempre apoyarme y creer que yo podría terminar.

À Layla Selestrini, obrigado por ser a luz e a alegria do meu caminho no Brasil.

AGRADECIMENTOS

A mi mamá Sandra: gracias por creer en mí y estar siempre pendiente, incluso cuando yo muchas veces quise desistir, y a pesar de las complejidades de la vida.

Layla, obrigado por ser minha companhia e meu refúgio. O tempo que compartilhamos mudou a minha vida, alegrou os meus dias e me deu a força para seguir a viagem.

A mis amigos extranjeros en Brasil: compartimos este gran viaje que es despatriarse en busca de un futuro mejor. A quienes continuaron su camino y regresaron a sus países, como yo, y a quienes se quedaron, les deseo fortaleza hoy y siempre.

Á Suellem e Amanda por me fazer sentir bem-vindo no Laboratório, por se pôr no meu lugar em situações difíceis que passei, sempre ficarei muito grato

Ao Prof. Dr. André Soares Leopoldo, pela orientação e a Profa. Dra. Ana Paula Lima Leopoldo e toda a equipe do Laboratório de Fisiologia e Bioquímica Experimental (LAFIBE) pelo auxílio.

Á FAPES pelo apoio financeiro na execução do projeto.

Ao Programa de Bolsas para o Brasil PAEC OEA-GCUB.

RESUMO

A obesidade constitui um importante problema de saúde pública e está associada a alterações metabólicas, inflamatórias e estruturais que comprometem o sistema cardiovascular. Nesse contexto, os capsinóides, compostos não pungentes análogos à capsaicina, e o exercício físico aeróbio contínuo despontam como estratégias promissoras para atenuar os efeitos deletérios da obesidade sobre o processo de remodelação cardíaca. O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos da administração crônica de capsinóides e do exercício físico aeróbio contínuo sobre a morfologia cardíaca de ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica. Ratos machos Wistar foram alimentados com dieta padrão ou hiperlipídica durante 27 semanas consecutivas. O protocolo experimental foi dividido em duas fases: M1) indução e manutenção da obesidade (19 semanas) e M2) exposição crônica aos capsinóides e ao protocolo de treinamento físico aeróbico contínuo (8 semanas). Posteriormente, os animais foram distribuídos em quatro grupos experimentais: Obeso (Ob); Obeso suplementado com capsinóides (ObCap); Obeso submetido ao treinamento físico aeróbico contínuo (ObTr); e Obeso suplementado com capsinóides e submetido ao treinamento físico aeróbico contínuo (ObCapTr). Foram avaliados parâmetros alimentares, perfis metabólico e hormonal, desempenho físico e condicionamento cardiorrespiratório, além de indicadores de remodelação e dano cardíaco. Os resultados demonstraram que a dieta hiperlipídica induziu obesidade, aumento da adiposidade e alterações no perfil glicêmico, como intolerância à glicose. O tratamento com capsinóides e o exercício físico não foram capazes de reduzir a adiposidade nem promover melhorias nos perfis glicêmico e lipídico. No entanto, observou-se melhora no desempenho cardiorrespiratório e redução do dano cardíaco. Em conclusão, a administração crônica de capsinóides associada ao exercício físico aeróbio contínuo não exerceu efeitos benéficos sobre adiposidade e morfologia cardíaca, mas promoveu melhora significativa do condicionamento cardiorrespiratório e redução do dano cardíaco na obesidade induzida por dieta hiperlipídica.

Palavras-chave: obesidade, remodelação cardíaca, exercício físico, capsinóides, ratos

ABSTRACT

Obesity is an important public health problem and is associated with metabolic, inflammatory and structural changes that compromise the cardiovascular system. In this context, capsinoids, non-pungent compounds analogous to capsaicin, and continuous aerobic exercise emerge as promising strategies to mitigate the deleterious effects of obesity on the cardiac remodeling process. The present study aimed to investigate the effects of chronic administration of capsinoids and continuous aerobic exercise on the cardiac morphology of rats with diet-induced obesity. Male Wistar rats were fed a standard or high-fat diet for 27 consecutive weeks. The experimental protocol was divided into two moments: M1) induction and maintenance of obesity (19 weeks) and M2) chronic exposure to capsinoids and the continuous aerobic exercise training protocol (8 weeks). Subsequently, the obese (Ob) animals were distributed into four experimental groups: Ob; Obese supplemented with capsinoids (ObCap); Obese subjected to continuous aerobic exercise training (ObTr); an obese subject supplemented with capsinoids and subjected to continuous aerobic physical training (ObCapTr). Food parameters, metabolic and hormonal profiles, physical performance, and cardiorespiratory fitness, as well as indicators of cardiac remodeling and damage, were evaluated. The results showed that the high-fat diet induced obesity, increased adiposity, and changes in the glycemic profile, such as glucose intolerance. Treatment with capsinoids and physical exercise was not able to reduce adiposity or promote improvements in glycemic and lipid profiles. However, an improvement in cardiorespiratory performance and a reduction in cardiac damage were observed. In conclusion, chronic administration of capsinoids combined with continuous aerobic physical exercise did not exert beneficial effects on adiposity and cardiac morphology, but significantly improved cardiorespiratory fitness and reduced cardiac damage in obesity induced by high-fat diet.

Keywords: Obesity, Cardiac remodeling, Physical exercise, Capsinoids, Rats

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do protocolo experimental.....	28
Figura 2. Esteira utilizada para realização do protocolo de treinamento físico.	31
Figura 3. Protocolo de Análise do Consumo Máximo de Oxigênio (VO ₂).	33
Figura 4. Evolução de massa corporal dos grupos experimentais.	39
Figura 5. Glicemia analisada no período de exposição às dietas experimentais (semana 19).....	41
Figura 6. Perfil Glicêmico, insulinêmico e HOMA-IR.	44
Figura 7. Perfil Lipídico. Grupos experimentais do período de tratamento.....	45
Figura 8. Teste de avaliação do consumo máximo de oxigênio e desempenho físico.....	47
Figura 9. Efeito do tratamento com capsinóides e treinamento físico aeróbio contínuo sobre a morfologia cardíaca	48
Figura 10. Características morfohistológicas do VE.	49
Figura 11. Efeito do tratamento com capsinóides e treinamento físico aeróbio contínuo sobre a troponina I sérica	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil alimentar e características gerais durante o período de exposição às dietas experimentais.....	40
Tabela 2. Perfil alimentar e características gerais após administração crônica de capsinóides e treinamento físico aeróbio.	42
Tabela 3. Adiposidade após 8 semanas de administração crônica de capsinóides e o treinamento físico.....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Composição das dietas experimentais	30
Quadro 2 - Distribuição percentual de macronutrientes e densidade calórica.....	30
Quadro 3 - Protocolo de Treinamento Físico Aeróbio	32

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADP – adenosina difosfato
- AMPK – proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina
- ANOVA – análise de variância
- AST – área seccional transversa
- ATP – adenosina trifosfato
- CAP – capsinóides
- CAT – catalase
- DVC – doença cardiovascular
- DH – dieta hiperlipídica
- DP – dieta padrão
- EA – eficiência alimentar
- GPx – glutathione peroxidase
- HFpEF – insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
- IL-6 – interleucina 6
- LDL – lipoproteína de baixa densidade
- M1 – momento 1
- M2 – momento 2
- MHC – miosina de cadeia pesada
- MDA – malondialdeído
- NO – óxido nítrico
- Ob – grupo com obesidade
- ObCap – grupo com obesidade + administração crônica de capsinóides
- ObCapTr – grupo com obesidade + administração crônica de treinamento físico
- ObTr – grupo com obesidade + treinamento físico
- OXPPOS – fosforilação oxidativa
- PBS – solução salina tamponada com fosfato
- PGC-1 α – coativador γ -1 do receptor ativado por proliferador de peroxissoma
- RER – razão de troca respiratória
- ROS – espécies reativas de oxigênio
- SOD – superóxido dismutase

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

TRPV1 – receptor potencial transitório vaniloide tipo 1

VE – ventrículo esquerdo

VO₂ – consumo de oxigênio

VO₂máx – consumo máximo de oxigênio

VCO₂ – produção de dióxido de carbono

Sumário

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVO	26
2.1 Objetivo Geral.....	26
2.2 Objetivos Específicos.....	26
3. METODOLOGIA	27
3.1 Animais	27
3.2 Protocolo experimental	27
3.3 Composição nutricional das dietas experimentais	28
3.4 Protocolo de Treinamento Físico Aeróbio Contínuo	31
3.4.1 Familiarização dos Animais	31
3.4.2 Protocolo de Análise do VO_{2max}	32
3.5 Administração Crônica dos Capsinóides	33
3.6 Eutanásia.....	34
3.7 Avaliação Nutricional	35
3.8 Comorbidades	35
3.8.1 Teste de tolerância à glicose (GTT).....	35
3.8.2 Índice de Resistência à Insulina (<i>HOMA-IR</i>).....	36
3.8.3 Perfil lipídico	36
3.9 Caracterização Cardíaca	36
3.9.1 Remodelamento cardíaco	36
3.9.2 Dano cardíaco.....	37
3.10 Análise histológica	37
3.11 Análise estatística.....	38
4. RESULTADOS	39

4.1.1 Evolução da massa corporal durante o período de exposição às dietas experimentais	39
4.1.2 Perfil nutricional e características gerais durante o período de exposição às dietas experimentais	40
4.1.3 Perfil Glicêmico Pré-Tratamento	40
4.2 Administração Crônica de Capsinóides e Treinamento Físico Aeróbio na Obesidade	42
5. DISCUSSÃO	51
6.CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS.....	62
APÊNDICES	77

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição metabólica complexa e um importante problema de saúde pública, tendo sua prevalência global mais que dobrado desde 1980, alcançando atualmente proporções epidêmicas em escala mundial (WHO, 2022; STEVENS et al., 2012). A prevalência da obesidade indica que, em 2022, mais de 2,5 bilhões de pessoas em todo o mundo apresentavam obesidade ou sobrepeso (WHO, 2025).

A obesidade envolve uma interrupção prolongada na homeostase energética, na qual o ganho energético supera o dispêndio energético. Esta doença apresenta etiologia multifatorial, sendo influenciada pelo estilo de vida, fatores culturais, ambientais, genéticos, fisiológicos e metabólicos (MOSQUEDA-SOLÍS et al., 2018). Definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal, a qual está relacionada ao comprometimento da saúde e aumento da mortalidade (COLAK; PAP, 2021). Em adição, é fator independente para a uma série de problemas graves de saúde, entre eles, a hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, doença renal crônica e acidente vascular cerebral. Além disso, indivíduos com obesidade são mais propensos a contrair várias formas de cânceres com chances reduzidas de sobrevivência (ZHENG et al., 2017).

A remodelação cardíaca associada à obesidade e à dieta hiperlipídica caracteriza-se por alterações morfológicas e funcionais relevantes, incluindo hipertrofia de cardiomiócitos, fibrose intersticial e disfunção diastólica. MARTINS et al., 2015 observaram que ratos submetidos a dieta hiperlipídica apresentaram aumento expressivo da massa ventricular, hipertrofia expansiva dos cardiomiócitos e fibrose intersticial, conforme evidenciado por análise histológica *pós-mortem*. Além disso, um estudo *in vivo* demonstrou que ratos alimentados com dieta rica em gorduras por 10 semanas desenvolveram disfunção diastólica acompanhada de rigidez ventricular, evidenciada por elevação significativa na pressão de enchimento diastólico e alterações ultraestruturais miocárdicas por meio de microscopia eletrônica (LEE et al., 2015). Estudos adicionais com dieta rica em óleo de milho corroboram a progressão do remodelamento cardíaco e da fibrose em modelos obesogênicos (REFAAT et al., 2022). Essas evidências reforçam a complexidade

dos mecanismos patológicos desencadeados pela obesidade induzida por dieta hiperlipídica e a necessidade de estratégias intervencionistas que revertam ou atenuem essas alterações estruturais e funcionais.

Dentro desse contexto, inúmeras evidências destacam que a obesidade está associada com mudanças estruturais no coração humano e em modelos animais, sendo evidenciada remodelação miocárdica e contratilidade comprometida (HU et al., 2020). Portanto, a literatura tem evidenciado que a obesidade é uma condição frequentemente associada a disfunções metabólicas e a um estado inflamatório crônico, especialmente no tecido cardíaco (BATTINENI et al., 2021; GUTIÉRREZ-CUEVAS et al., 2021). Diversos estudos apontam que a inflamação desempenha um papel central na progressão das alterações metabólicas observadas na obesidade, como a resistência à insulina, afetando negativamente o metabolismo cardíaco (POWELL-WILEY et al., 2021; ROHM et al., 2022). Um dos principais mediadores desse processo são os macrófagos cardíacos, cuja ativação e polarização para o fenótipo M1 pró-inflamatório contribuem para a manutenção e agravamento do ambiente inflamatório. Embora os mecanismos específicos ainda não estejam completamente esclarecidos, sabe-se que a obesidade induz inflamação mediada por macrófagos, favorecendo lesões e remodelação cardíaca (MOUTON et al., 2020).

Dentro desse contexto, a lesão cardíaca decorrente da obesidade promove inflamação local no microambiente cardíaco (MOUTON et al., 2020). Mitocôndrias danificadas em cardiomiócitos, uma característica da insuficiência cardíaca, também podem liberar moléculas de padrão molecular associadas a danos intracelulares (DAMPs), como DNA mitocondrial, o qual promove a liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias pelos miócitos.

A literatura tem hipotetizado que a remodelação cardíaca induzida pela obesidade acarreta primeiramente mudanças adaptativas e, eventualmente, disfunção contrátil do coração (VARGAS LÓPEZ; CORTÉS MARTÍNEZ; VELÁZQUEZ DOMÍNGUEZ, 2020). O aumento do suprimento de ácidos graxos não esterificados (NEFA), juntamente com a desregulação metabólica na obesidade, incluindo ativação inadequada da oxidação da gordura, resulta no

acúmulo de subprodutos lipídicos tóxicos com consequente disfunção contrátil (VARGAS LÓPEZ; CORTÉS MARTÍNEZ; VELÁZQUEZ DOMÍNGUEZ, 2020).

Considerando o papel da obesidade no processo de remodelação cardíaca, atualmente, diversas estratégias não farmacológicas têm sido utilizadas com a finalidade de prevenir possíveis alterações na morfologia cardíaca decorrentes dessa doença. Entre elas, destacam-se o uso de exercícios físicos e termogênicos como os capsinóides. Portanto, a obesidade pode ser evitada implementando modificações no comportamento do estilo de vida, incluindo melhorias na dieta, aumento da atividade física, treinamento físico e melhoramento do comportamento sedentário, levando, em última análise, à melhoria da aptidão cardiorrespiratória. Claramente, uma maior aptidão cardiorrespiratória está, de fato, associada a um risco reduzido de eventos de doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (CARBONE et al., 2019). Parece haver uma relação linear graduada entre o volume de atividade física e o estado de saúde, de modo que as pessoas mais ativas fisicamente correm o menor risco de padecer alguma condição de saúde especial (WARBURTON; NICOL; BREDIN, 2006).

Diante do cenário acima, o exercício físico torna-se uma estratégia não farmacológica importante que acarreta muitos benefícios sobre a composição corporal e o processo de remodelação cardíaca (BOLDT et al., 2021; NUNES et al., 2013; PORTES et al., 2024). Segundo a literatura, o primeiro efeito do exercício físico refere-se à melhora na capacidade aeróbia e, em segundo lugar, redução na pressão arterial, em terceiro lugar, redução na gordura corporal, respetivamente (CHIN et al., 2020; HASKELL et al., 2007; PEDERSEN; SALTIN, 2015; STEVEN N. BLAIR; JEREMY N. MORRIS, 2009) Adicionalmente, os benefícios do exercício aeróbio na reversão e prevenção de doenças cardiovasculares envolvem a prevenção da remodelação cardíaca patológica, melhoras no perfil lipídico por meio do aumento do HDL-C e redução significativa no colesterol total. Por fim, observa-se também correlação positiva entre marcadores de sinais bioquímicos, como endotelina-I (ET-1) (células endoteliais vasculares produzem ET-1, que funciona como vasoconstritor e promotor de aterosclerose) e o exercício aeróbio (PATEL et al., 2017).

Estudos aplicando um programa de exercício aeróbio em ratos encontraram um aumento no débito cardíaco e redução da resistência vascular apresentando um aumento no peso relativo do coração e do ventrículo (MAHIZIR et al., 2021). Dessa forma, o exercício aeróbio torna-se uma medida essencial não farmacológica para controlar a massa corporal e diminuir a porcentagem de gordura em ratos com obesidade (COLL-RISCO et al., 2017). Curiosamente, ratos submetidos às intervenções que incluíram exercícios físicos diminuíram a gordura corporal aos 14 meses de idade, embora todos os tratamentos sejam conhecidos por induzir a perda de gordura corporal.

A eficácia do exercício físico na obesidade também está associada a melhorias na capacidade funcional e na modulação de marcadores oxidativos e inflamatórios (DELWING-DE LIMA et al., 2018; TSUZUKI et al., 2022). (DE OLIVEIRA et al., 2022) relataram que ratos com obesidade suplementados com extrato de *Hibiscus sabdariffa* e submetidos a treinamento aeróbio contínuo apresentaram redução no índice de adiposidade e acréscimo na capacidade funcional em testes de esforço progressivo, evidenciando sinergia entre intervenção fitoterápica e atividade física. Outro estudo (ÁVILA, Renata Andrade et al., 2021) demonstrou que treinamento aeróbio moderado reduziu danos cardíacos associados à sobrecarga de ferro, com aumento da atividade da catalase e atenuação do estresse oxidativo, o que sugere impacto direto na prevenção de remodelamento patológico (ÁVILA et al., 2021) O conjunto destas evidências reforça a relevância de investigar o uso combinado do treinamento físico aeróbio e os capsinóides, em modelos obesogênicos, uma vez que ações complementares sobre adaptabilidade miocárdica, contratilidade e morfologia cardíaca podem ser potencializadas (ÁVILA, Renata Andrade et al., 2021; DE OLIVEIRA et al., 2022)

Diante desse cenário, outra ferramenta não-farmacológica é a pimenta que, também se destaca entre a família *Solanaceae*, sendo um tempero utilizado como aromatizante, corante e conservante desde 7000 A.C, bem como é rica em vitamina C e E, pró-vitamina A e carotenóides. Dentre os mais de 200 constituintes ativos já identificados em sua composição, a capsaicina é tida como o principal (CHAPA-OLIVER; MEJÍA-TENIENTE, 2016; ZHENG et al., 2017). Estudos demonstraram

que tal substância pode ser utilizada como analgésico, antioxidante, anti-inflamatório, antiobesidade e anticancerígeno eficaz, apresentando assim, potencial na prevenção ou tratamento de doenças como artrite reumatóide, rinite vasomotora, doenças degenerativas e obesidade (CHAPA-OLIVER; MEJÍA-TENIENTE, 2016; MOSQUEDA-SOLÍS et al., 2018; WANG et al., 2014; ZHENG et al., 2017). Os efeitos antiobesidade da capsaicina podem ser justificados pela indução do aumento do consumo de oxigênio e da termogênese, as quais elevam o gasto energético e influenciam na perda de massa corporal (KANG et al., 2011). Outros efeitos são observados com o uso do termogênico, tais como, aumento da oxidação lipídica e inibição da adipogênese, supressão do apetite e aumento da saciedade, além da modulação do trato gastrointestinal e sua microbiota (ZHENG et al., 2017).

Quanto ao seu mecanismo de ação, a capsaicina funciona como um agonista do receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1), que atua como um canal catiônico que permite influxo de cálcio (Ca^{+2}) e cátions monovalentes (MUNJULURI et al., 2021; WANG et al., 2014; ZHENG et al., 2017). É reconhecido que este receptor possui papel na regulação da massa corporal, metabolismo de glicose e lipídios do sistema cardiovascular (ZHENG et al., 2017). Além disso, estudos sugerem que possui papel importante no controle do remodelamento cardíaco, pois é capaz de inibir a fibrose e a disfunção cardíaca e retardar a aterogênese (MCCARTY; DINICOLANTONIO; O'KEEFE, 2015; WANG et al., 2014).

Contudo, devido ao efeito pungente da capsaicina, a literatura tem utilizado em modelos animais os capsinóides, substâncias não pungentes análogas à capsaicina encontradas em todas as variantes testadas do gênero de plantas *Capsicum* (KAWABATA et al., 2009). Os três (3) capsinóides: capsiato, diidrocapsiato e nordiidrocapsiato são estruturalmente idênticos aos pungentes constituintes do *Capsicum* capsaicina, dihidrocapsaicina e nordihidrocapsaicina, respectivamente, exceto que suas duas porções são conectadas por uma ligação éster em vez de uma ligação amida. (SNITKER et al., 2009).

Embora a capsaicina seja percebida como “*quente*” na cavidade oral, desde que ativa os receptores canal catiônico potencial receptor transitório, subfamília V (TRPV1), os capsinóides não possuem essa qualidade sensorial porque são hidrolisados na medida que atravessam a mucosa oral (SNITKER et al., 2009). No entanto, o capsinato administrado por via oral replica de forma equipotente o efeito termogênico da capsaicina em animais, uma vez que também envolve a ativação de receptores TRPV1 em aferentes vagais no intestino e resulta em aumento da atividade eferente simpática com consequente regulação positiva de proteínas de desacoplamento. Além disso, os capsinóides suprimem o acúmulo de gordura corporal em camundongos e ratos (HARAMIZU et al., 2011).. Algumas das descobertas de estudos com animais foram reproduzidas em pequenos estudos humanos de curto prazo (SNITKER et al., 2009).

Os capsinóides têm demonstrado efeitos relevantes sobre o remodelamento cardíaco em condições de sobrecarga hemodinâmica (WANG et al., 2014). Estudos em camundongos submetidos a pressão arterial elevada mostram que a suplementação com capsinóides reduziu o índice de massa cardíaca e a fibrose ventricular, efeito atribuído à ativação do receptor TRPV1, o que não foi observado em animais knockout para esse receptor (WANG et al., 2014). Além disso, os capsinóides foram capazes de atenuar a expressão de TGF- β , Smad2/3 e metaloproteinases (MMP-2, MMP-9 e MMP-13), fatores implicados na deposição de matriz extracelular (WANG et al., 2014). Esses achados reforçam que os capsinóides modulam positivamente o remodelamento estrutural cardíaco, atuando diretamente em vias profibróticas desencadeadas por estresse mecânico (WANG et al., 2014). Esse efeito anti-fibrogênico sugere um potencial terapêutico dos capsinóides na prevenção da remodelação patológica em modelos experimentais.

Em modelos de obesidade induzida por dieta hiperlipídica, os capsinóides também têm apresentado efeitos benéficos sobre a integridade miocárdica e o balanço redox. Estudos recentes em ratos com obesidade demonstram que a administração crônica de capsinóides aumenta a atividade das enzimas antioxidantes SOD, catalase e GPx no tecido cardíaco, prevenindo lesões

miocárdicas, embora sem promover redução significativa dos biomarcadores de peroxidação lipídica (MDA) (SANTOS, et al., 2024).

Deste modo, há indícios de que os capsinóides podem exibir efeitos protetores cardiovasculares. Considerando esse efeito isolado, acredita-se que os efeitos dos capsinóides associados ao exercício físico podem atuar de forma benéfica e serem potencializados sobre o processo de remodelação cardíaca na obesidade. Nesse sentido, a combinação entre a administração crônica de capsinóides e exercício aeróbio contínuo, provavelmente, resultam em adaptações fisiológicas sinérgicas que potencializam os efeitos cardíacos em modelo obesogênico (OHYAMA et al., 2014). Trabalhos recentes evidenciam que ratos com obesidade submetidos à combinação de exercício e capsinóides exibem aumento expressivo da atividade de SOD, GPx e catalase, além de diminuição dos níveis de MDA em relação aos grupos tratados isoladamente (DAVARAN; ABDI; MEHRABANI; DALOII, 2022). Esse perfil favorece a diminuição do estresse oxidativo no miocárdio, o que está associado à melhora da contratilidade cardíaca (SAHIN et al., 2018). A elevação da capacidade antioxidante potencializada pelo exercício físico sugere um mecanismo sinérgico entre intervenção nutricional e treinamento na proteção da função miocárdica (DAVARAN; ABDI; MEHRABANI; DALOII; et al., 2022; SAHIN et al., 2018)

Além disso, os capsinóides exercem ação moduladora sobre biomarcadores inflamatórios e lesão cardíaca em condições metabólicas adversas (ÁVILA, Danielle Lima et al., 2024; YANG et al., 2024). Em modelos com obesidade, foi documentada redução de marcadores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-6 e troponina I, o que potencialmente melhora a resistência insulínica e reduz o dano miocárdico (SANTOS, et al., 2024). (WANG et al., 2014) Esses efeitos sugerem que os capsinóides não apenas previnem alterações morfológicas, mas também favorecem a restauração do microambiente cardíaco em roedores com obesidade. Portanto, a hipótese do presente estudo é que a obesidade induz remodelação cardíaca caracterizada por alterações morfológicas, aumento do colágeno intersticial, elevação de marcadores de dano miocárdico, como a troponina I, e prejuízo funcional. Adicionalmente, postula-se que o treinamento físico associado

à suplementação com capsinoides atenuaria as alterações estruturais e funcionais, bem como o dano cardíaco na obesidade.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Investigar os efeitos isolados e/ou combinados da administração crônica dos capsinóides e do exercício físico aeróbico contínuo sobre a morfologia cardíaca em ratos com obesidade induzidos por dieta hiperlipídica.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar os efeitos isolados e/ou combinados da administração crônica dos capsinóides e do exercício físico aeróbico contínuo em ratos com obesidade induzidos por dieta hiperlipídica sobre:

- A presença de comorbidades metabólicas, hormonal e cardiovascular;
- O remodelamento cardíaco;
- Dano cardíaco e morfologia cardíaca.

3. METODOLOGIA

3.1 Animais

No presente estudo foram utilizados 104 ratos *Wistar*, com 30 dias de idade, os quais foram mantidos em gaiolas individuais de polipropileno com tampas de arame cromado e forradas com maravalha de *Pinus* esterilizada, temperatura ambiente ($24 \pm 2^\circ\text{C}$), umidade controlada ($55 \pm 5\%$) e ciclo de iluminação invertido (12h/12h). Os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com as recomendações do Guia Brasileiro de Produção, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica (CONCEA, 2023). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob protocolo 08/2022.

3.2 Protocolo experimental

Após 7 dias para aclimação, os ratos foram randomizados inicialmente em dois grupos experimentais: alimentados com dieta normocalórica (DP) e alimentados com dieta hiperlipídica (DH) rica em banha de porco por um período de 27 semanas. Os animais receberam 40g de ração e, após 24h, a quantidade não ingerida foi mensurada. Com a finalidade de analisar a capacidade do animal converter a energia alimentar consumida em massa corporal foi calculada a eficiência alimentar (EA), dividindo-se o ganho total da massa corporal dos animais (g) pela energia total ingerida (Kcal). A ingestão calórica foi calculada pela ingestão alimentar semanal multiplicada pelo valor calórico de cada dieta (g x kcal). A oferta de água foi *ad libitum*.

O protocolo experimental apresentou duração de 27 semanas consecutivas, sendo composto por dois momentos: M1) indução e manutenção da obesidade (19 semanas); M2) exposição crônica aos capsinóides e protocolo de treinamento físico aeróbio contínuo (8 semanas). Ao final do protocolo de indução e manutenção à obesidade (19 semanas), os animais com obesidade foram redistribuídos de forma randomizada em quatro grupos distintos quanto a ausência e/ou presença dos capsinóides (Cap) e o treinamento físico (Tr), sendo eles: Obeso (Ob); Obeso

suplementado com capsinóides (ObCap); Obeso submetido ao treinamento físico aeróbico contínuo (ObTr); Obeso suplementando com capsinóides e submetido ao treinamento físico aeróbico contínuo (ObCapTr). Entretanto, considerando que o objetivo do presente estudo foi apenas avaliar os efeitos do tratamento com capsinóides e treinamento físico na obesidade, os ratos que compuseram o grupo C foram descartados do presente estudo, sendo utilizados em outros projetos do laboratório (Figura 1). Após o final do período de administração aos capsinóides e ao treinamento físico, foram realizadas análises *in vivo*, e posteriormente, os roedores foram eutanasiados para análises *pós-mortem*.

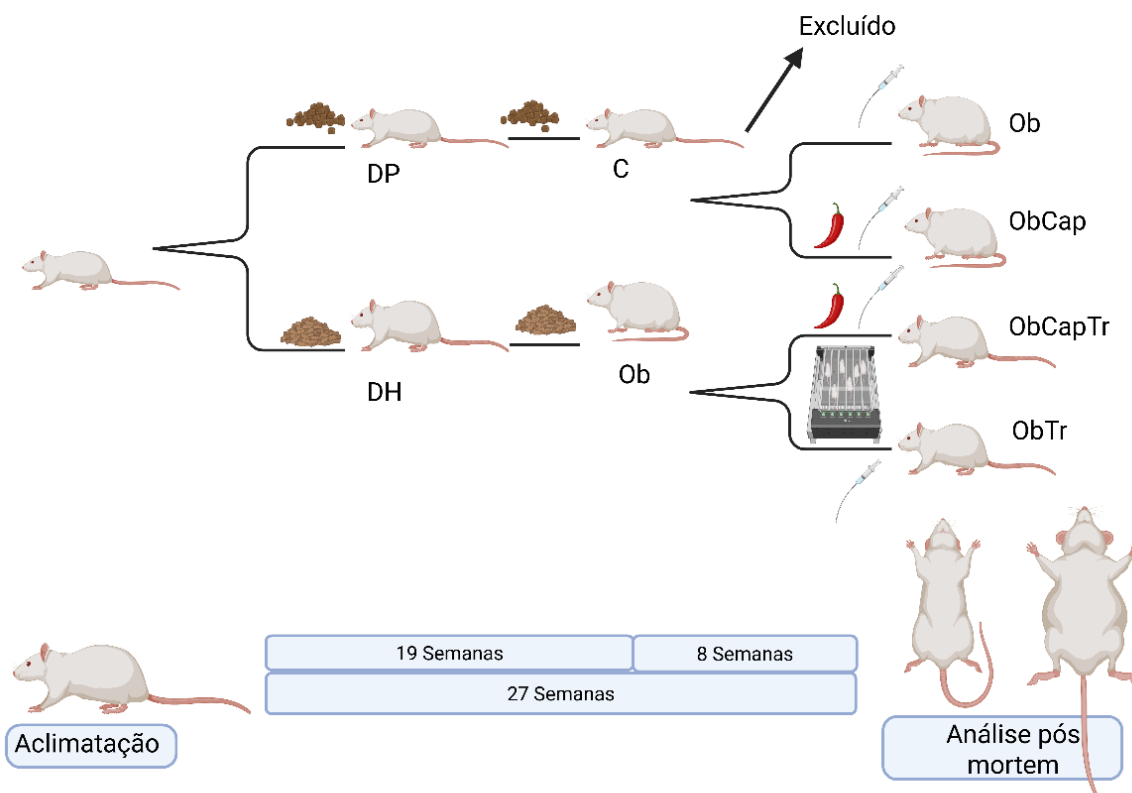


Figura 1. Representação esquemática do protocolo experimental. Fonte: Autor

3.3 Composição nutricional das dietas experimentais

A dieta padrão para roedores foi baseada nas recomendações AIN 93, sendo

composta pelos seguintes ingredientes: amido de milho, caseína, amido dextrinizado, sacarose, óleo de soja, celulose microcristalina, L-cistina, BHT, bitartarato de colina, mix mineral e mix vitamínico (Quadro 1). Tal dieta foi composta por 9,45 % de lipídeos, 75,66 % de carboidratos e 14,89 % de proteínas (Pragsoluções biociências ®, São Paulo, Brasil) (Quadro 2).

A dieta com característica hiperlipídica também foi baseada nas recomendações AIN 93, contudo em sua composição foi adicionada a banha de porco, sendo sua proporção de macronutrientes alterada. Deste modo, a dieta hiperlipídica apresentou os seguintes ingredientes: amido de milho, caseína, amido dextrinizado, sacarose, óleo de soja, banha, celulose microcristalina, L-cistina, BHT, bitartarato de colina, mix mineral e mix vitamínico (Quadro 1). A dieta foi composta por 45,33 % de lipídeos, 40,29 % de carboidratos e 14,38 % de proteínas (Pragsoluções biociências ®, São Paulo, Brasil) (Quadro 2).

Quadro 1 - Composição das dietas experimentais

INGREDIENTES	DIETA PADRÃO (g/kg)	DIETA HIPERLIPÍDICA (g/kg)
Amido de milho	465,693	270,996
Caseína	139,998	169,997
Amido dextrinizado	154,998	154,998
Sacarose	99,998	59,999
Óleo de soja	39,999	28,000
Celulose microcristalina	49,999	49,999
Mix mineral	34,999	34,999
Mix vitamina	10,000	10,000
L-cistina	1,800	3,500
BHT	0,016	0,016
Banha	0	214,997
Bitartarato de colina	2,500	2,500
Total	1000	1000

Quadro 2 - Distribuição percentual de macronutrientes e densidade calórica

MACRONUTRIENTES	DIETA PADRÃO	DIETA HIPERLIPÍDICA SATURADA
Proteína (%)	14,89	14,38
Lipídios (%)	9,45	45,33
Carboidratos (%)	75,66	40,29
Densidade Calórica (Kcal/g)	3,81	4,82

3.4 Protocolo de Treinamento Físico Aeróbio Contínuo

Os animais foram submetidos ao protocolo de treinamento físico aeróbio contínuo em esteira rolante específica para roedores (Figura 2; Bonther - Ribeirão Preto, SP, Brasil).



Figura 2. Esteira utilizada para realização do protocolo de treinamento físico.

O programa de treinamento aeróbio contínuo foi realizado por 8 semanas com frequência semanal de 5 vezes/semana com progressão de intensidade e duração da sessão, conforme demonstrado no Quadro 3. A intensidade e a duração do treinamento físico ocorreram de forma linear, onde entre as semanas de 1 a 2, a intensidade foi de 70% do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$) obtida no teste para determinação do $VO_{2m\acute{a}x}$. Nas semanas 3 e 4, a intensidade foi de 75% do $VO_{2m\acute{a}x}$; para as semanas 5 e 6 foi de 80% do $VO_{2m\acute{a}x}$ e, posteriormente, nas semanas 7 e 8, a intensidade foi de 85%. A duração da sessão variou entre 15 e 50 minutos (quadro 3).

3.4.1 Familiarização dos Animais

Antes do início do treinamento físico aeróbio contínuo, os animais foram aclimatados e familiarizados na esteira rolante por 5 dias. Nesse período foi utilizada a duração de 10 min/dia, 0° de inclinação e velocidade de 10 m/minuto.

Quadro 3 - Protocolo de Treinamento Físico Aeróbio

SEMANA	INTENSIDADE	DURAÇÃO				
		SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA
Adaptação	10m/min					
1	70% do $VO_{2máx}$	15 min	15 min	15 min	15 min	20 min
2	70% do $VO_{2máx}$	20 min	20 min	20 min	20 min	25 min
3	75% do $VO_{2máx}$	25 min	25 min	25 min	25 min	30 min
4	75% do $VO_{2máx}$	30 min	30 min	30 min	30 min	35 min
5	80% do $VO_{2máx}$	35 min	35 min	35 min	35 min	40 min
6	80% do $VO_{2máx}$	40 min	40 min	40 min	40 min	45 min
7	85% do $VO_{2máx}$	45 min	45 min	45 min	45 min	50 min
8	85% do $VO_{2máx}$	50 min	50 min	50 min	50 min	50 min

3.4.2 Protocolo de Análise do $VO_{2máx}$

A avaliação do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) nos animais foi realizada a partir de protocolo progressivo em esteira adaptado em 3 momentos, sendo o primeiro teste realizado no início (semana 0), durante (4ª semana) e ao final do período de treinamento físico (8ª semana). Foram continuamente monitorados durante os testes o dióxido de carbono expirado (VCO_2) e a razão de troca respiratória (RER) por um analisador de O_2 e CO_2 . A calibração dos analisadores foi realizada a partir de mistura conhecida de gases (O_2 e CO_2) a cada 3 dias. O protocolo foi iniciado com o animal na esteira por 15 minutos antes de iniciar o teste, momento que foi utilizado para mensurar o VO_2 basal. Após a determinação do VO_{2basal} , os animais foram submetidos ao protocolo de análise do $VO_{2máx}$ a partir do incremento de velocidade a cada 3 minutos. A velocidade inicial foi de 9 m/min com inclinação constante de 10° , conforme Figura 3. Os critérios para a determinação do $VO_{2máx}$ e interrupção do teste foram: 1) o VO_2 mensurado atinge o platô e não há elevação maior que 5%; 2) relação VCO_2 e VO_2

(RER) acima de 1,05 e; 3) quando o animal permanece-o na placa de choque (1.5 μ A) e não retornou a corrida no tempo máximo de 15 segundos. A distância percorrida, tempo e velocidade máxima de corrida atingida foram determinados como os valores máximos atingidos no final do teste para cada variável, os quais foram analisados por meio do software (Mestabolism, Pan Lab, Harvard). O volume máximo de oxigênio (VO_2 máximo) e a diferença em percentual do valor do momento final em relação ao momento inicial, bem como a velocidade, distância e duração total percorrida no teste de desempenho físico, foram mensurados com a finalidade de determinação da capacidade física aeróbia e o desempenho físico.



Figura 3. Protocolo de Análise do Consumo Máximo de Oxigênio (VO_2).

3.5 Administração Crônica dos Capsinóides

A literatura aponta que, para verificar o efeito antiobesidade de capsinóides e capsaicinóides em ratos, é necessária a utilização da dose mínima de 10 mg/kg da massa corporal (OKUMURA et al., 2012).

Assim, considerando a dosagem mínima e o fator de correção do produto, este experimento foi construído para que os animais do grupo ObCap e ObCapTr recebessem por gavagem orogástrica, 25 mg/kg/dia de capsinóides (Cap; Infinity

Pharma, Brasil) diluídos em 1 mL/kg de água, durante 8 semanas. Semelhantemente, os grupos C, Ob e ObTr receberam gavagem de 1 mL/kg de água durante o mesmo período (OKUMURA et al., 2012).

3.6 Eutanásia

Ao final do protocolo experimental (27 semanas), os animais foram submetidos a jejum de 6 horas, seguido de administração intraperitoneal de heparina (2000 UI; ip; Hepamax-S ®, Blau Farmacêutica S.A., Cotia, São Paulo, Brasil) como agente anticoagulante antes da coleta sanguínea terminal, conforme rotina recomendada em procedimentos com roedores para evitar coagulação *ex vivo* (NC3Rs, 2013). Posteriormente, foram anestesiados intraperitonealmente com solução contendo cloridrato de ketamina (90 mg/kg; Dopalen ®, Sespo Indústria e Comércio Ltda - Divisão Vetbrands, Jacareí, São Paulo, Brasil) e cloridrato de xilazina (10 mg/kg; Anasedan ®, Sespo Indústria e Comércio Ltda - Divisão Vetbrands, Jacareí, São Paulo) (UNIFESP, 2019). Quando não verificado o plano anestésico do animal, uma dose anestésica letal foi aplicada, baseando-se na seguinte fórmula: $\{[\text{massa corporal do rato (kg)} \times \text{dose do anestésico (mg/kg)}] / \text{concentração do anestésico (mg/mL)}\} \times 3$ (UNIFESP, 2019).

Em seguida, foi realizada a toracotomia mediana para coleta e análise dos tecidos adiposos epididimal, retroperitoneal e visceral, bem como o coração. O ventrículo esquerdo (VE) também foi separado e após a pesagem, foi armazenado a - 80 °C para análises posteriores. Ademais, amostras de sangue foram coletadas e armazenadas a - 80 °C.

Considerando que a adiposidade foi determinada por meio da pesagem direta dos depósitos adiposos após a eutanásia, não foi possível calcular delta individual desse parâmetro. Assim, as análises foram realizadas com base nos valores absolutos e relativos ao peso corporal final.

Ademais, um subconjunto dos animais foi destinado à técnica de isolamento de cardiomiócitos ventriculares, conforme protocolo experimental previamente estabelecido no laboratório. Em função dessa destinação metodológica específica, não foi possível incluir todos os animais nas análises morfológicas e bioquímicas

subsequentes, o que justifica o número amostral reduzido em determinados parâmetros avaliados.

3.7 Avaliação Nutricional

O perfil nutricional foi determinado pela análise da massa e gordura corporal e índice de adiposidade. A massa corporal dos animais foi aferida semanalmente, utilizando-se balança digital Mettler® modelo Spider 2 (Toledo do Brasil Indústria de Balanças Ltda, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil). A quantidade de gordura corporal foi determinada a partir da somatória depósitos de gordura epididimal, retroperitoneal e visceral. O índice de adiposidade, utilizado para a caracterização da obesidade, foi calculado, dividindo-se a gordura corporal pela massa corporal final, multiplicado por 100 (TAYLOR; PHILLIPS, 1996).

3.8 Comorbidades

Considerando que a obesidade está associada ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e outras complicações cardiometabólicas, este estudo verificou parâmetros relacionados ao metabolismo de glicose, perfil lipídico e resistência à insulina (ABESO, 2019).

3.8.1 Teste de tolerância à glicose (GTT)

Na semana anterior ao início do tratamento (19ª semana), e na última semana do protocolo (27ª semana), os animais foram submetidos ao teste de tolerância à glicose. Para tal, permaneceram em jejum durante 6h, para análise dos níveis glicêmicos em condições basais e após sobrecarga de glicose na dose de 2g/kg de peso corporal (50%; ip; Sigma-Aldrich, ® St Louis, MO, USA) (MENDES et al., 2022). Assim, foram coletadas amostras sanguíneas da ponta da cauda dos animais nos momentos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos da infusão da glicose. As amostras sanguíneas foram avaliadas por um glicosímetro portátil Accu-Chek Go Kit (Roche Diagnostic Brazil Ltda., São Paulo, Brasil). A avaliação da tolerância à glicose também foi analisada pela área sobre a curva (ASC) para glicose.

3.8.2 Índice de Resistência à Insulina (*HOMA-IR*)

O índice HOMA-IR é utilizado para verificar a homeostase da resistência sistêmica à insulina. Esse índice é calculado, baseando-se nas concentrações de glicose e insulina sérica de jejum: [concentração de insulina de jejum ($\mu\text{UI/mL}$) x glicemia de jejum (mmol/L) / 22,5]. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – SBD, 2019).

3.8.3 Perfil lipídico

Os animais foram submetidos à 6h de jejum e após a eutanásia foram recolhidas amostras de sangue que foram coletadas em tubo Falcon e centrifugadas a 10000 rpm por 10 minutos (Heraeus Megafuge 16R Centrifuge, Thermo Scientific, MA, EUA) e armazenadas em freezer a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Coldlab Ultra Freezer CL374-86V, Piracicaba, São Paulo, Brasil) para posterior avaliação. As concentrações plasmáticas de triacilglicerol (TG), colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL) e baixa densidade (LDL) foram determinadas utilizando-se kits específicos (Bioclin Bioquímica®, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil e Synermed do Brasil Ltda, São Paulo, Brasil) e analisadas utilizando-se de testes enzimáticos colorimétricos por meio de analisador bioquímico automatizado BS200 (Mindray do Brasil - Comércio e Distribuição de Equipamentos Médicos Ltda, São Paulo, Brasil).

3.9 Caracterização Cardíaca

3.9.1 Remodelamento cardíaco

O processo de remodelação cardíaca foi avaliado por meio da análise da massa do coração e sua relação com o comprimento da tíbia (YIN; SPURGEON; RAKUSAN, 1982). A tíbia foi removida e limpa dos tecidos moles que a circundam, sendo posteriormente, mensurado o comprimento da mesma com auxílio de um paquímetro (ZAAS Precision – Amatoools Comercial Importadora Ltda.). Em adição, a troponina I foi utilizada como marcador de dano cardíaco.

3.9.2 Dano cardíaco

A concentração de troponina I foi determinada utilizando kit específico pelo método ELISA (AFG Scientific, USA) com auxílio de leitor de microplaca (Biochrom EZ Read 800 Plus, Holliston, MA, USA).

3.10 Análise histológica

As análises da área seccional transversa (AST) do miócito e a determinação de fração de colágeno miocárdica foram realizadas utilizando amostras de VE. Após toracotomia mediana, o coração foi removido e amostras da parede anterior do VE foram retiradas. Os fragmentos foram colocados em solução de paraformaldeído (4%, pH 7.4) (GAGE; KIPKE; SHAIN, 2012). A seguir, o tecido miocárdico foi transferido para solução de etanol 70% e incluído em bloco de parafina. Os cortes histológicos de 5 μm de espessura, corados em lâmina com solução de hematoxilina-eosina (HE) e projetados em aumento de 40 vezes com o auxílio de microscópio, (AX70, Olympus Optical CO, Hamburg Germany), acoplado à câmera de vídeo, a qual envia imagens digitais a um computador dotado de programa de análise de imagens (Image Pro-plus, Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA). Para cálculo das áreas seccionais dos miócitos foram mensuradas 50 células por VE. Os miócitos analisados, localizados na camada subendocárdica da parede muscular, seccionados transversalmente e devem apresentar forma arredondada com núcleo visível no centro da célula (MATSUBARA et al., 2000). Para caracterizar a ausência ou presença de hipertrofia cardíaca foram utilizadas as áreas seccionais transversas dos miócitos (AST; μm^2).

A determinação da fração de colágeno intersticial (%) foi realizada por meio da técnica de *Picrosirius Red*, sendo o colágeno perivascular excluído. Os fragmentos do VE foram transferidos para etanol 70% diluído em água, incluídos em blocos de parafina e corados com *Picrosirius Red*. A quantificação do colágeno intersticial foi realizada utilizando-se 15 campos por fragmento. Os componentes do tecido foram identificados de acordo com o nível de coloração: vermelho, fibras colágenas; amarelo, miócitos e branco, espaço intersticial. Os cortes histológicos foram ampliados em 40 vezes com o auxílio de microscópio (AX70, Olympus

Optical CO, Hamburg Germany) acoplado a uma câmera, que digitaliza as imagens. As análises foram realizadas pelo software Image J (National Institutes of Health, NIH, USA).

3.11 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Os resultados foram expressos pela média \pm desvio padrão. As comparações entre os grupos DP e DH (inicialmente) e C e Ob (posteriormente) foram realizadas com teste t de Student para amostras independentes. A comparação entre os demais grupos experimentais foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) para o modelo de dois ou três fatores (obesidade, treinamento físico e capsinóides) complementada com o teste *post-hoc* de Tukey, quando apropriado. O nível de significância adotado foi de 5%.

Considerando que a adiposidade foi determinada exclusivamente ao final do protocolo experimental, sua análise foi realizada por comparação intergrupos, não sendo possível a avaliação longitudinal intra-animal.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da Obesidade Experimental

4.1.1 Evolução da massa corporal durante o período de exposição às dietas experimentais

A Figura 4 apresenta os dados da evolução de massa corporal durante o período de exposição às dietas experimentais. Os resultados demonstram que houve diferença significativa na evolução de massa corporal entre os grupos DP e DH a partir da semana 15, permanecendo o aumento da massa corporal no grupo DH até o final do período (semana 19).

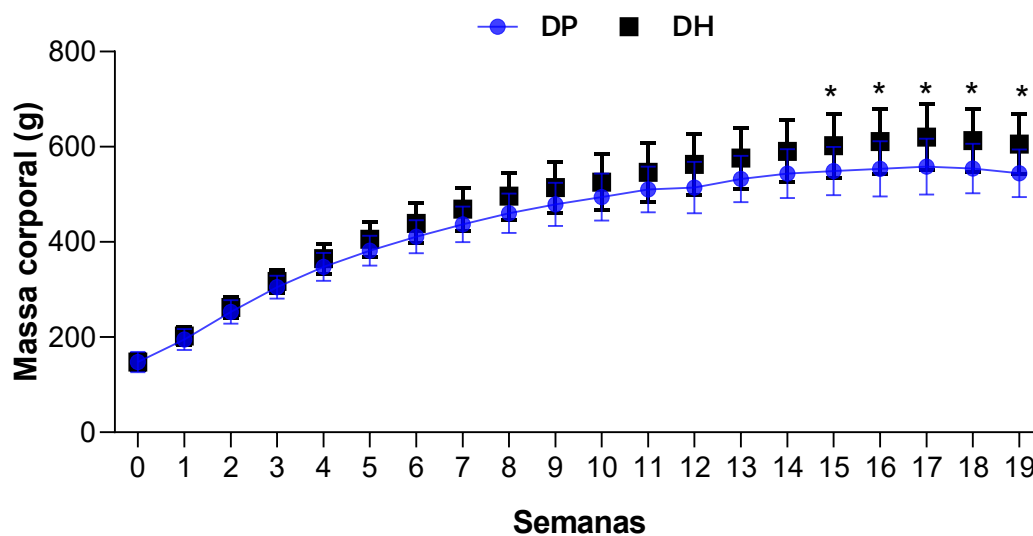


Figura 4. Evolução de massa corporal dos grupos experimentais. Massa corporal (g); dieta padrão (DP, n=11); Dieta hiperlipídica (DH, n=47). Dados expressos em média \pm desvio padrão. * $p < 0,05$, DH vs. DP. ANOVA duas vias para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni.

4.1.2 Perfil nutricional e características gerais durante o período de exposição às dietas experimentais

A Tabela 1 ilustra os dados do perfil nutricional e as características gerais dos grupos DP e DH após o período de 19 semanas. Os resultados demonstram que o grupo DH apresentou maior aumento de massa (+11,3%) e ganho corporal final (+15,5%) em relação ao DP, porém sem diferenças na massa corporal inicial. Considerando o perfil alimentar, os dados mostram que a ingestão alimentar diária do grupo DH foi menor (-15,16%) do que do grupo DP, contudo, devido à maior densidade energética da dieta hiperlipídica; esse grupo apresentou maior consumo calórico (+7,45%) com consequente elevação da eficiência alimentar (+7,5%).

Tabela 1. Perfil alimentar e características gerais

Variáveis	Grupos	
	DP	DH
Ingestão alimentar (g/dia)	21,1± 2,0	17,9 ± 1,8*
Consumo calórico (kcal/dia)	80,5 ± 7,6	86,5 ± 8,7*
Eficiência alimentar (%)	3,70 ± 0,25	3,98 ± 0,3*
MCI (g)	147,4 ± 21,3	147,5 ± 16,9
MCF (g)	544,1 ± 50,2	605,6 ± 62,8*
Ganho de massa corporal (g)	396,6 ± 46,1	458,1 ± 61,4*

Grupos: alimentado com dieta padrão (DP, n=11) e alimentado com dieta hiperlipídica (DH, n=47) durante o período de exposição às dietas experimentais (indução e manutenção da obesidade). Dados expressos em média ± desvio padrão. Teste-t de Student - *p<0,05, DP vs. DH.

4.1.3 Perfil Glicêmico Pré-Tratamento

A Figura 5 ilustra os níveis glicêmicos observados durante o teste de tolerância à glicose (GTT) realizado após o término do período de exposição às dietas experimentais (19ª semana). Foram observados valores superiores e

significantes de glicemia nos ratos DH em comparação aos DP nos momentos (30, 90 e 120 min) após sobrecarga glicêmica (Figura 5A). Esses achados refletiram em uma área sob a curva (AUC) superior no grupo DH (+26,11%), indicando alteração no metabolismo da glicose no grupo DH (Figura 5B).

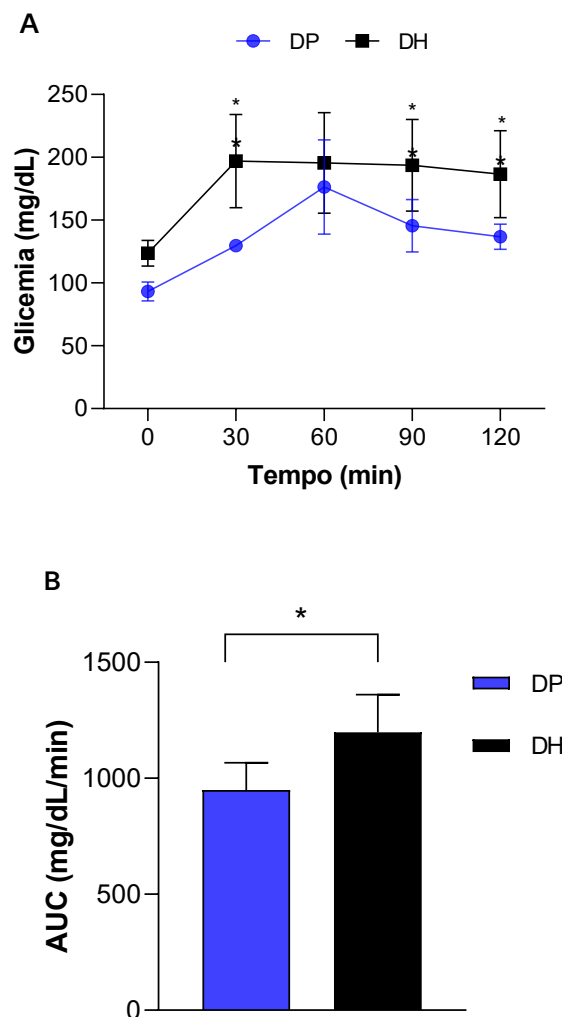


Figura 5. Glicemia analisada no período de exposição às dietas experimentais (semana 19). AUC: área sob a curva. Grupos DP (n = 7); Ob: obeso (n = 34). Dados expressos em média \pm desvio padrão. (A) Teste de tolerância à glicose (GTT) - * $p < 0,05$, DH vs. DP. ANOVA duas vias para medidas repetidas, complementada com teste *post-hoc* de Bonferroni. (B) Área sob a curva (AUC) para a glicose obtida durante o GTT - Teste t de Student para amostras independentes - * $p < 0,05$ DP vs. DH.

4.2 Administração Crônica de Capsinóides e Treinamento Físico Aeróbico na Obesidade

Nessa etapa do protocolo experimental, os resultados foram apresentados, contemplando apenas os animais do grupo com obesidade, os quais foram distribuídos a partir da administração crônica dos capsinóides e treinamento físico, respectivamente.

A Tabela 2 apresenta os dados de características gerais dos grupos após a administração crônica com capsinóides e o treinamento físico aeróbico contínuo durante o período de 8 semanas. Os resultados demonstram que a massa corporal inicial e final, ganho de massa corporal, ingestão alimentar, consumo calórico e eficiência alimentar foram similares entre os grupos, respectivamente. Cabe ressaltar que apesar do maior aporte calórico oriundo da dieta hiperlipídica aos grupos com obesidade e a realização do treinamento físico nos grupos treinados, os resultados apontaram comportamento similar entre os grupos experimentais.

Tabela 2. Perfil alimentar e características gerais.

	Grupos			
	Ob	ObCap	ObTr	ObCapTr
IA (g/dia)	15,1 ± 1,5	15,3 ± 2,2	14,5 ± 1,8	14,4 ± 1,2
CC (kcal/dia)	72,8 ± 7,3	73,6 ± 10,7	69,8 ± 8,9	69,3 ± 5,9
EA (%)	-0,30 ± 0,97	0,08 ± 0,91	-0,82 ± 0,84	-0,22 ± 0,79
MCI (g)	593 ± 51	618 ± 79	606 ± 54	596 ± 67
MCF (g)	583 ± 51	623 ± 69	576 ± 56	588 ± 59
Ganho de MC (g)	-10,14 ± 37,27	5,54 ± 40,67	-30,03 ± 30,38	-8,0 ± 30,39

Grupos experimentais do período de tratamento: Ob: Obeso (n=13); ObCap: Obeso suplementado com capsinóides (n=14); ObTr: Obeso submetido ao treinamento aeróbico contínuo (n=9); ObCapTr: Obeso suplementado com capsinóides e submetido ao treinamento aeróbico contínuo (n=11). IA: ingestão alimentar; CC: consumo calórico; EA: eficiência alimentar; MCI: massa corporal inicial; MCF: massa corporal final. Dados expressos em média ± desvio padrão. ANOVA *duas vias*, complementada com o teste *post-hoc* de Tukey.

Considerando a análise dos depósitos de gordura corporal, os resultados mostraram que não houve diferenças estatísticas entre os grupos para os depósitos de gordura epididimal, retroperitoneal, bem como para a somatória desses depósitos e o índice de adiposidade corporal, respectivamente, indicando que a administração crônica de capsinóides e o treinamento físico não foram capazes de reduzir parâmetros de adiposidade (Tabela 3). O depósito de gordura visceral foi reduzido no ObTr em relação ao ObCap; os demais grupos apresentaram comportamento similar.

Tabela 3. Adiposidade após 8 semanas de administração crônica de capsinóides e o treinamento físico.

Variáveis	Grupos			
	Ob	ObCap	ObTr	ObCapTr
Epididimal (g)	11,6 ± 1,8	13,4 ± 2,5	11,4 ± 1,7	13,6 ± 2,4
Visceral (g)	11,7 ± 2,3	13,2 ± 2,7	10,5 ± 1,9*	11,7 ± 1,6
Retroperitoneal (g)	20,6 ± 4,8	27,7 ± 9,7	20,9 ± 8,2	27,4 ± 6,5
GCT (g)	43,9 ± 7,9	54,2 ± 14	42,7 ± 10,8	52,6 ± 8,9
IAC (%)	7,52 ± 1,11	8,67 ± 1,83	7,40 ± 1,52	8,93 ± 1,05

Grupos experimentais do período de tratamento: Ob: Obeso (n=13); ObCap: Obeso suplementado com capsinóides (n=14); ObTr: Obeso submetido ao treinamento aeróbico contínuo (n=9); ObCapTr: Obeso suplementado com capsinóides e submetido ao treinamento aeróbico contínuo (n=11). GCT: somatória dos depósitos de gordura corporal; IAC: índice de adiposidade corporal. Dados expressos em média ± desvio padrão. ANOVA *duas vias*, complementada com o teste *post-hoc* de Tukey. * vs. ObCap.

A Figura 6 mostra os resultados do perfil glicêmico, insulinêmico e índice HOMA-IR dos grupos experimentais após a administração crônica com capsinóides e treinamento físico aeróbico contínuo, respectivamente. Os valores glicêmicos obtidos no teste do GTT demonstraram diferenças estatísticas no momento basal (0), uma vez que o grupo Ob apresentou níveis elevados em relação ao ObCap; o grupo ObCap também apresentou níveis elevados de glicemia em relação ao ObCapTr e ObTr, respectivamente. (Figura 6A). Quando avaliada a AUC da glicemia pós-tratamento, os resultados apontam apenas para elevação desse

parâmetro no grupo ObCapTr em relação ao grupo ObTr (Figura 6B), indicando um efeito dos capsinóides. Os resultados mostram que não houve elevação dos níveis de insulina e do HOMA-IR entre os grupos (Figuras 6C e D).

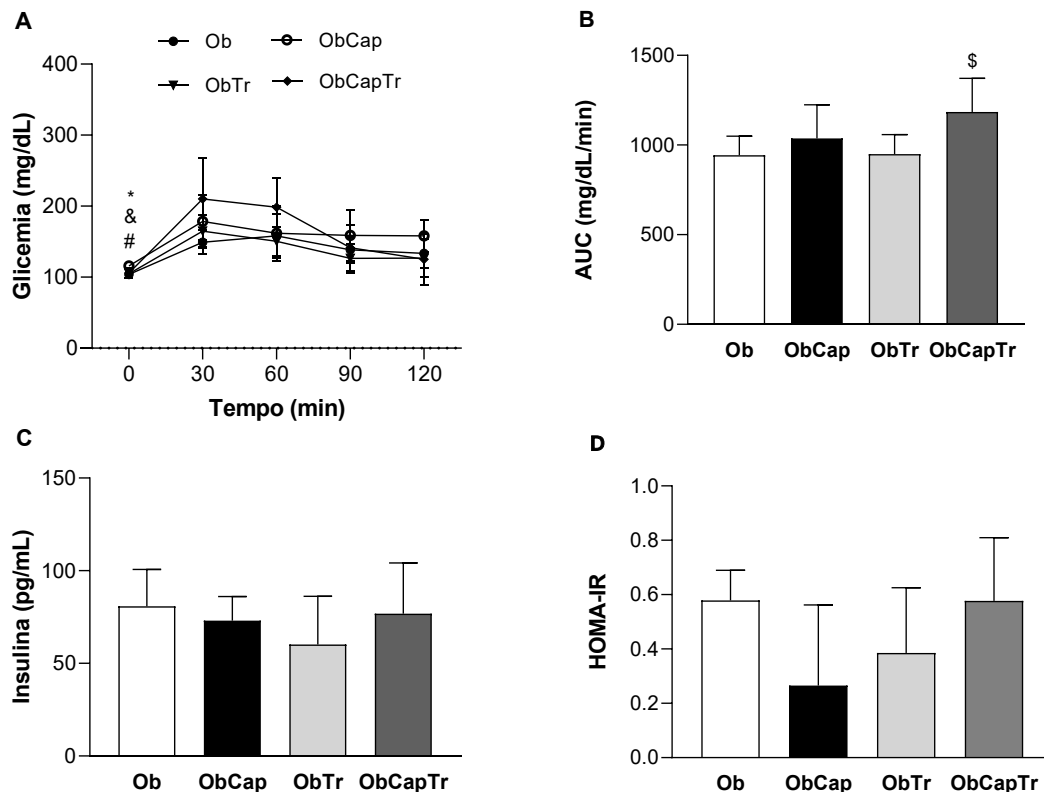


Figura 6. Perfil Glicêmico, insulinêmico e HOMA-IR. (A) Teste de tolerância à glicose – (GTT) e (B) Área sobre a curva (AUC). Grupos experimentais do período de tratamento: Ob: obeso (n = 8); ObCap: obeso suplementado com capsinóides (n = 10); ObTr: obeso submetido a treinamento físico aeróbio contínuo (n=7); ObCapTr: obeso suplementado com capsinóides e submetido a treinamento físico aeróbio contínuo (n=9). (C) Ínsulina: Ob (n = 5); ObCap (n = 4); ObTr (n=5); ObCapTr (n=5). (D) HOMA-IR– Ob (n = 5); ObCap (n = 4); ObTr (n=5); ObCapTr (n=5). Dados expressos em média \pm desvio padrão. $p < 0,05$ - * Ob vs. ObCap; # ObCap vs. ObCapTr; & ObCap vs. ObTr; \$ ObTr vs. ObCapTr. ANOVA duas vias para medidas repetidas, complementada com o teste *post-hoc* de Bonferroni (GTT). ANOVA *duas vias*, complementada com o teste *post-hoc* de Tukey (AUC, Insulina e HOMAR-IR).

A Figura 7 ilustra os resultados do perfil lipídico após a administração crônica com capsinóides e treinamento físico, respectivamente. Os resultados mostram que não houve diferenças entre os grupos nos valores do colesterol, HDL e LDL, respectivamente (Figura 7A-C).

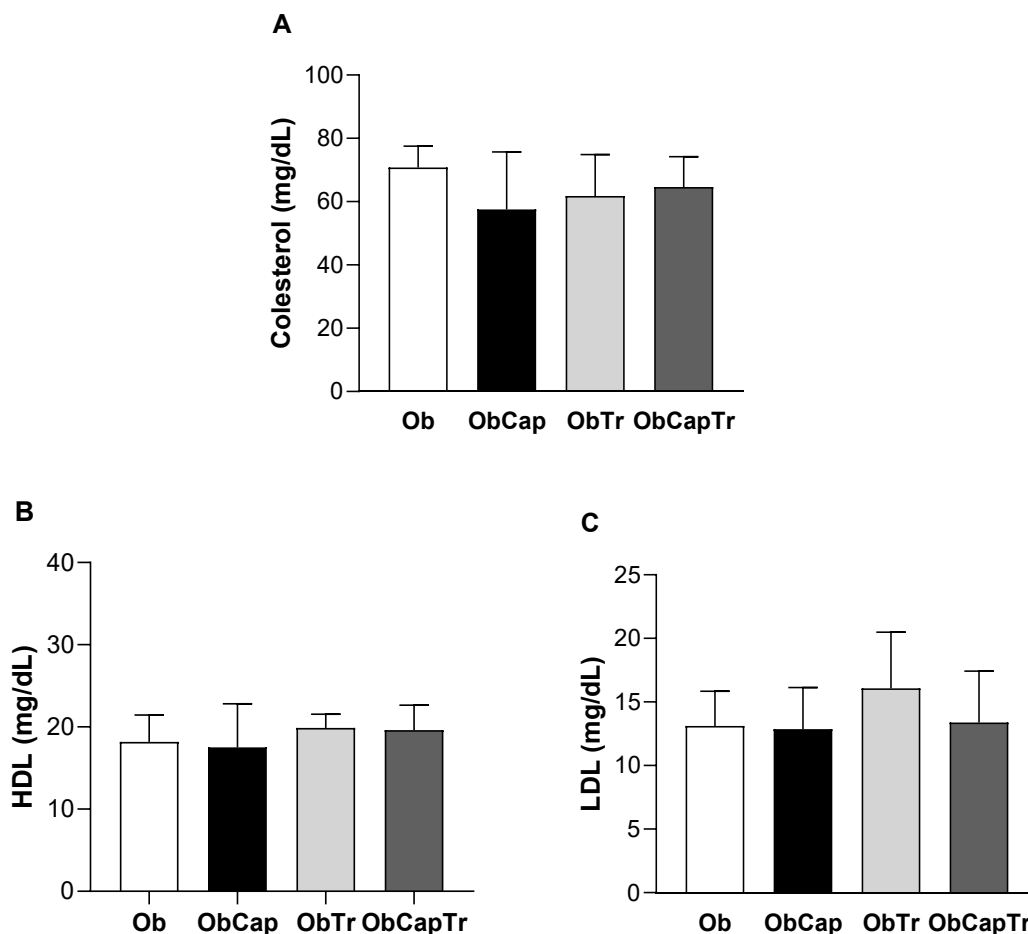


Figura 7. Perfil Lipídico. Grupos experimentais do período de tratamento: Ob: obeso (n = 10); ObCap: obeso suplementado com capsinóides (n = 9); ObTr: obeso submetido ao treinamento físico aeróbico contínuo (n=8); ObCapTr: obeso suplementado com capsinóides e submetido ao treinamento físico aeróbico contínuo (n=9). (A) Colesterol - (B) HDL: lipoproteína de alta densidade - (C) LDL: lipoproteína de baixa densidade. Dados expressos em média \pm desvio padrão. ANOVA *duas vias*, complementada com o teste *post-hoc* de Tukey.

A Figura 8 apresenta os resultados dos testes de avaliação do consumo máximo de oxigênio e do desempenho físico, respectivamente. Importante mencionar que os animais dos grupos submetidos ao treinamento físico (ObTr e ObCapTr) iniciaram os testes com parâmetros de desempenho físico menores que os demais grupos controles (Figura 8A-C). Os resultados do desempenho físico demonstram que o grupo ObCapTr apresentou melhora nos parâmetros de velocidade, distância e duração entre os testes inicial e final, respectivamente (Figura 8A-C). O grupo ObTr também mostrou elevação dessas variáveis, no

entanto, sem diferença estatísticas entre os momentos inicial e final (Figuras 8A-C). Contudo, não houve diferenças significativas entre os grupos para esses parâmetros no teste de desempenho físico final.

Considerando a análise cardiorrespiratória, os resultados apontam que apenas o grupo ObCapTr apresentou aumento do $VO_{2máx}$ (43%) no teste final em relação ao inicial (Figura 8D). Em adição, o $VO_{2máx}$ foi maior nesse grupo, quando comparado aos grupos Ob (64,1%), ObCap (54%) e ObTr (14,3%) (Figura 12D), bem como o delta, respectivamente (Figura 8E). Um achado divergente da nossa hipótese inicial é que o grupo ObTr não apresentou melhora desse parâmetro.

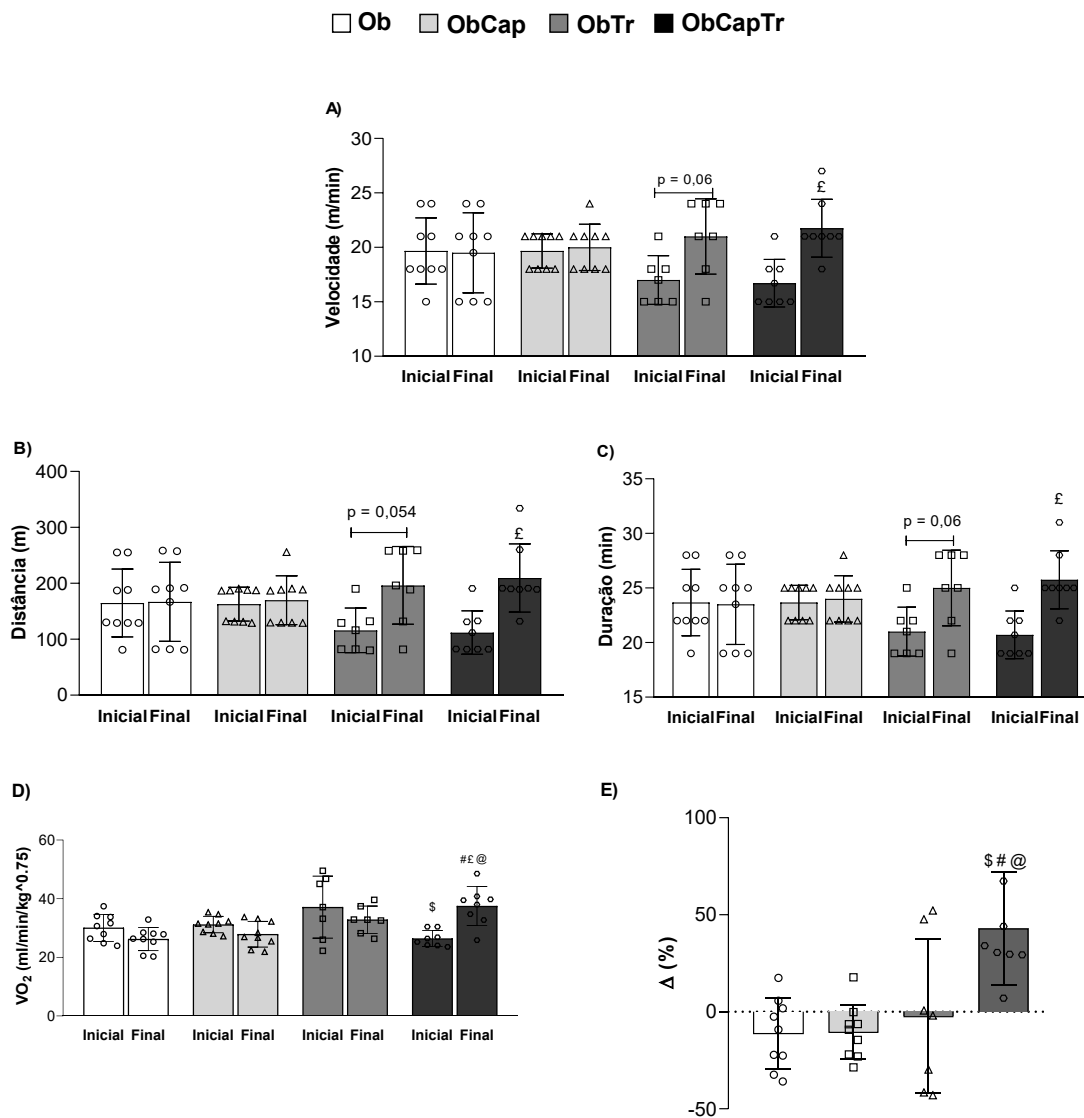


Figura 8. Teste de avaliação do consumo máximo de oxigênio e desempenho físico. – (A); Velocidade total do teste de desempenho físico (m/min); (B) Distância total percorrida do teste de desempenho físico (m); (C) Duração total do teste de desempenho físico (min); (D) Volume máximo de oxigênio (VO₂máximo); (E) Delta: diferença em percentual do valor do momento final em relação ao momento inicial. Grupos Ob: obeso (n = 9); ObCap: obeso suplementado com capsinóides (n = 9); ObTr: obeso submetido a treinamento (n= 7); ObCapTr: obeso suplementado com capsinóides e submetido a treinamento (n= 8). (B). Dados expressos em média ± desvio padrão. p < 0,05 – £Diferença significativa entre o teste inicial e final; @Ob vs. ObCapTr, # ObCap vs. ObCapTr; \$ObTr vs. ObCapTr. ANOVA duas vias para medidas repetidas ou ANOVA *duas vias*, complementada com o teste *post-hoc* de Tukey.

A Figura 9 apresenta as características morfológicas do coração de animais utilizados para a técnica de cardiomiócito isolado. Os resultados demonstram que

o coração total e sua relação com o comprimento da tíbia foram similares, evidenciando que não houve efeitos benéficos dos capsinóides e do treinamento físico nesse contexto, uma vez que a massa cardíaca se manteve equivalente entre os grupos analisados.

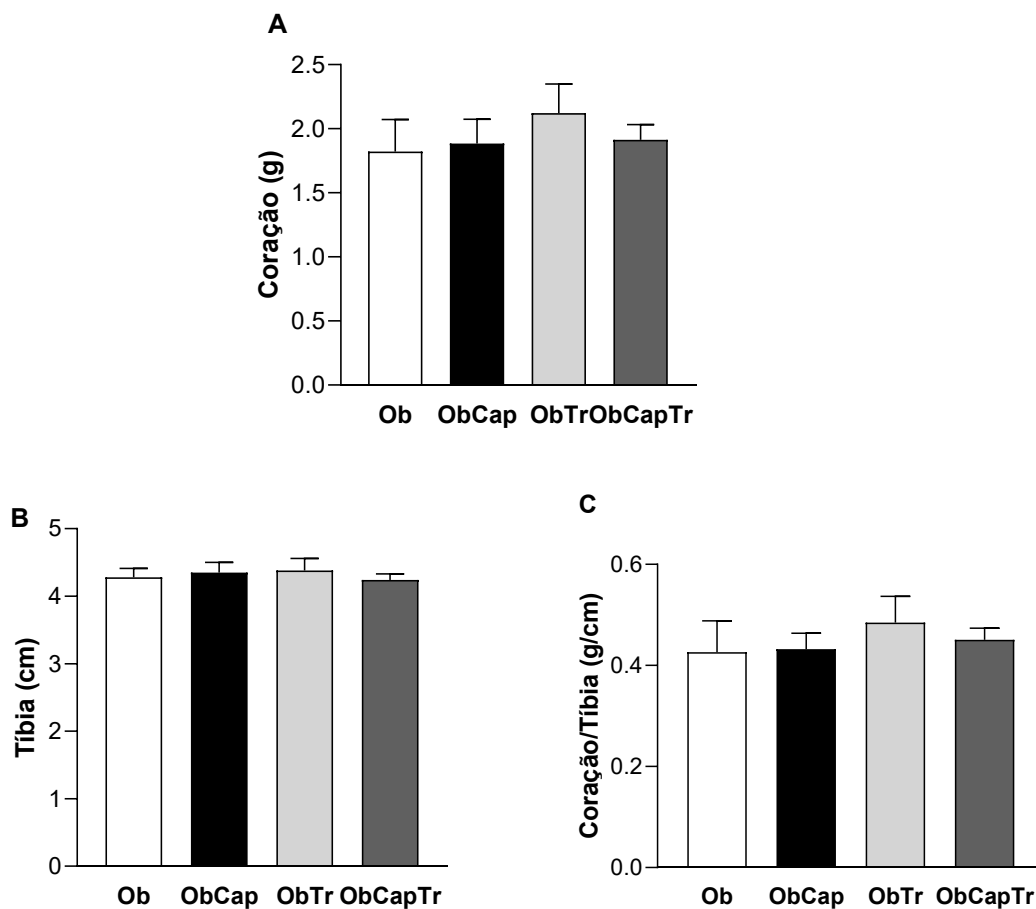


Figura 9. Efeito do tratamento com capsinóides e treinamento físico aeróbio contínuo sobre a morfologia cardíaca. Grupos: Ob: obeso (n = 5); ObCap: obeso suplementado com capsinóides (n = 6); ObTr: obeso submetido a treinamento físico aeróbio contínuo (n= 5); ObCapTr: obeso suplementado com capsinóides e submetido ao treinamento físico aeróbio contínuo (n= 5). Dados expressos em média \pm desvio padrão. ANOVA *duas vias*, complementada com o teste *post-hoc* de Tukey.

Ao analisar as características morfohistológicas do VE, os dados mostram que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para a área seccional transversa (AST) e colágeno intersticial, respectivamente (Figura 10).

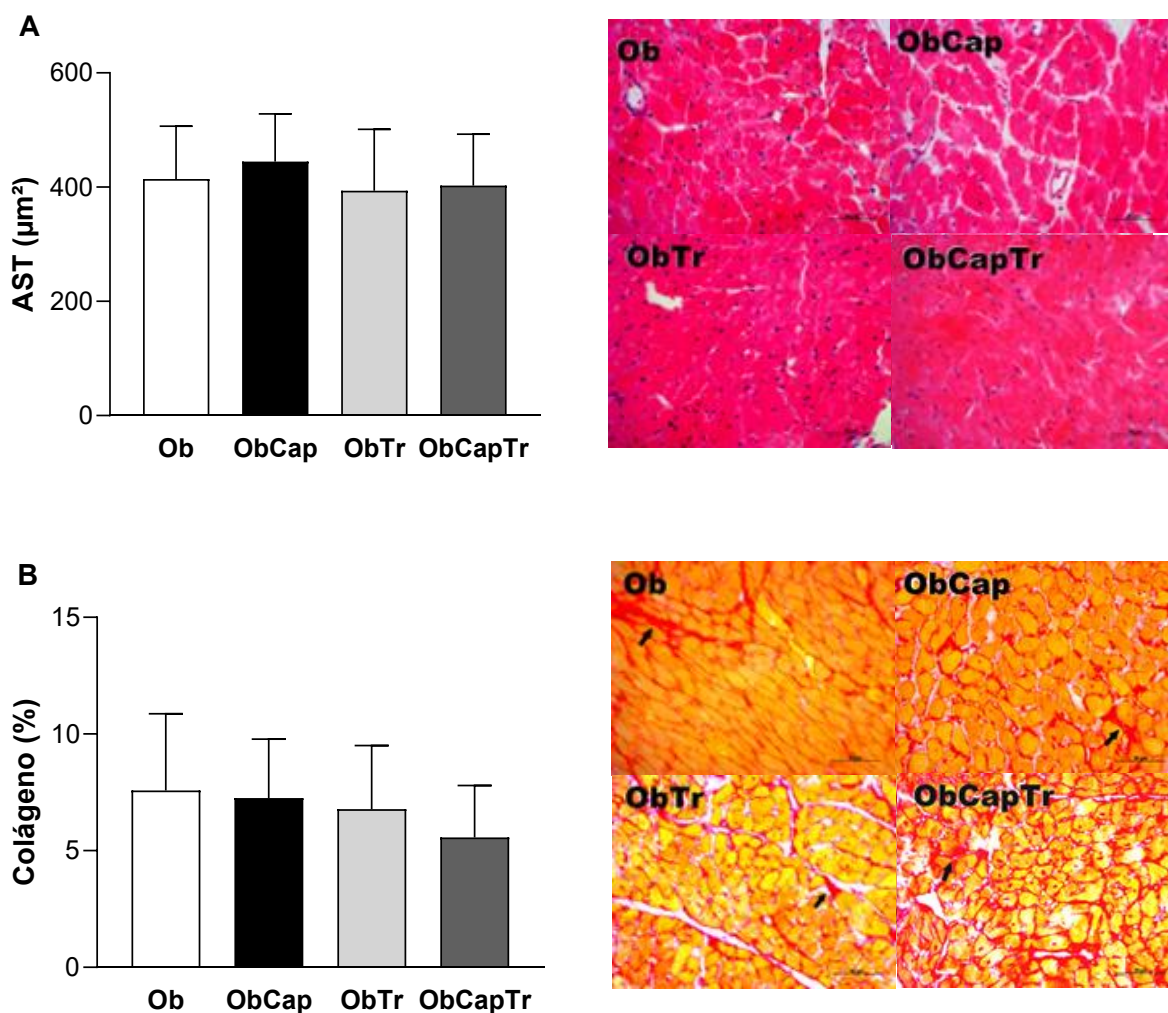


Figura 10. Características morfohistológicas do VE. (A) Área seccional transversa (AST). Grupos experimentais do período de tratamento: Ob: obeso ($n = 7$); ObCap: obeso suplementado com capsinóides ($n = 6$); ObTr: obeso submetido ao treinamento físico aeróbio contínuo ($n = 3$); ObCapTr: obeso suplementado com capsinóides e submetido ao treinamento físico aeróbio contínuo ($n = 6$). (B) Colágeno. Dados expressos em média \pm desvio padrão. ANOVA *duas vias*, complementada com o teste *post-hoc* de Tukey.

A Figura 11 ilustra os níveis séricos de troponina I, a qual é utilizada para mensurar o dano cardíaco. Os resultados apontam que não houve diferença estatística para os valores deste marcador entre os grupos. Apesar disso, o grupo ObTr apresentou redução de -57.70% em relação ao grupo Ob, porém sem diferença estatística ($p = 0,08$). Em adição, o grupo ObCapTr apresentou redução dos níveis de troponina I em relação ao Ob, sugerindo que o treinamento físico

associado à suplementação com capsinóides pode ser eficaz na redução deste marcador de dano cardíaco (Figura 11).

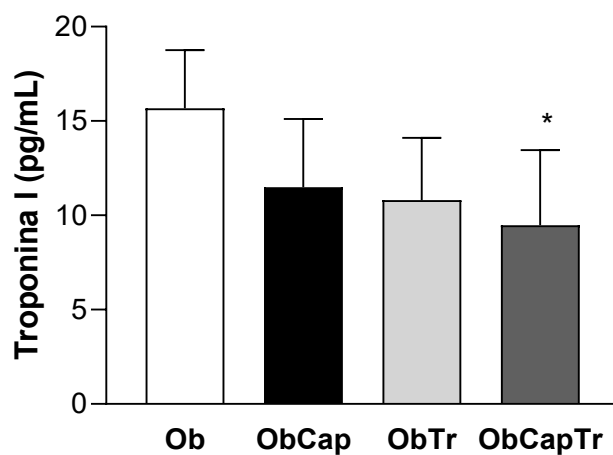


Figura 11. Efeito do tratamento com capsinóides e treinamento físico aeróbio contínuo sobre a troponina I sérica. Grupos experimentais do período de tratamento: Ob: obeso (n = 7); ObCap: obeso suplementado com capsinóides (n = 7); ObTr: obeso submetido a treinamento (n=6); ObCapTr: obeso suplementado com capsinóides e submetido a treinamento (n=5). Dados expressos em média \pm desvio padrão. ANOVA *duas vias*, complementada com o teste *post-hoc* de Tukey. $p < 0,05$ - * vs. Ob.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar a influência dos capsinóides e do exercício físico aeróbio contínuo sobre a morfologia cardíaca em ratos com obesidade induzidos por dieta hiperlipídica. Os principais achados demonstraram que a dieta hiperlipídica foi eficaz na indução do estado obesogênico, evidenciado pelo aumento da massa corporal, do tecido adiposo e das alterações metabólicas típicas desse quadro. Além disso, observou-se que a associação entre capsinóides e exercício aeróbio apresentou efeitos benéficos sobre parâmetros cardiorrespiratórios e dano cardíaco, refletindo adaptações específicas no remodelamento cardíaco. Contudo, não houve efeitos no processo de remodelação cardíaca e depósito de colágeno intersticial.

A obesidade experimental induzida por dieta hiperlipídica tem sido amplamente utilizada em estudos com roedores por reproduzir características fisiopatológicas semelhantes às observadas em humanos, incluindo resistência à insulina, dislipidemia e inflamação sistêmica crônica (GAO, Mingming; MA; LIU, 2015; HE et al., 2020). No presente estudo, a exposição prolongada à dieta rica em gordura promoveu aumento significativo do consumo calórico e da eficiência alimentar com conseqüente elevação da massa corporal, confirmando o sucesso da indução do fenótipo obeso. Esses resultados corroboram achados prévios que descrevem que dietas hiperlipídicas estimulam a lipogênese e reduzem a oxidação lipídica, levando ao acúmulo progressivo de gordura corporal (Nowacka-Woszuik et al., 2024; Li et al., 2022).

A obesidade é uma condição metabólica complexa e multifatorial que desencadeia uma série de alterações fisiopatológicas com impacto direto sobre os sistemas metabólico, cardiovascular e hepático. O excesso de adiposidade, especialmente a visceral, está associado ao desequilíbrio no metabolismo energético e ao acúmulo ectópico de lipídios em tecidos não adiposos, favorecendo o desenvolvimento de resistência à insulina e disfunções metabólicas sistêmicas (ENGIN, 2017). O consumo prolongado de dietas hiperlipídicas e hipercalóricas induz um estado de balanço energético positivo, promovendo aumento da lipogênese hepática e acúmulo de triglicerídeos e colesterol, resultando em

esteatose hepática e dislipidemia (TAIRA et al., 2013). Além disso, a sobrecarga de ácidos graxos livres na circulação promove lipotoxicidade celular, afetando tanto o miocárdio, por meio de estresse oxidativo e inflamação crônica de baixo grau (UTRERAS-MENDOZA et al., 2025).

A manutenção prolongada do consumo energético elevado também promoveu alterações metabólicas compatíveis com o quadro de síndrome metabólica, incluindo aumento dos níveis plasmáticos de glicose, porém sem o desenvolvimento de um quadro de resistência à insulina. Esses achados estão em consonância com estudos que demonstram que o excesso de gordura dietética aumenta o estresse oxidativo e desencadeia respostas inflamatórias de baixo grau, prejudicando a homeostase metabólica (MANSHADI et al., 2023; OLIVEIRA et al., 2022). Assim, a resposta metabólica observada neste modelo confirma que a dieta hiperlipídica é um método eficaz para induzir obesidade e alterações metabólicas sistêmicas em roedores. No entanto, no presente estudo não foi observado mudanças no perfil lipídico, o que contrasta a literatura atual que a obesidade induzida por meio de dietas hiperlipídicas acarretam elevação do colesterol total e LDL (GAO, Mingming; MA; LIU, 2015; KOCH et al., 2014).

No contexto cardiovascular, a obesidade estimula a remodelação cardíaca e o aumento da rigidez ventricular, condições frequentemente associadas à hipertrofia de cardiomiócitos e fibrose intersticial (Martins et al., 2015). Esses efeitos decorrem, em parte, da ação combinada da resistência à insulina e da disfunção endotelial, que comprometem a biodisponibilidade de óxido nítrico e aumentam a expressão de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6 (DI PINO; DEFRONZO, 2019). No fígado, o excesso de ácidos graxos saturados estimula a síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), levando ao aumento do colesterol total e triglicerídeos plasmáticos, o que contribui para a aterogênese e para o agravamento das disfunções cardíacas e vasculares (SAMUEL; SHULMAN, 2012).

Considerando os efeitos dos tratamentos com capsinóides e o treinamento físicos, os achados do perfil alimentar evidenciaram que, apesar dos grupos obesos apresentarem maior ingestão calórica e eficiência alimentar em comparação ao grupo controle, o treinamento físico aeróbio contínuo e a administração crônica de

capsinóides não foram capazes de reduzir esses efeitos na obesidade. Esses resultados divergem dos achados de Oliveira et al. (2022), que observaram melhora do balanço energético e redução da adiposidade em ratos obesos submetidos ao exercício aeróbico moderado. Uma possível explicação para a ausência de hipofagia, em comparação aos demais grupos obesos, pode estar relacionada à diminuição do estímulo de hormônios envolvidos na regulação da saciedade e do apetite.

A literatura indica que o exercício físico de intensidade moderada pode modular a secreção de hormônios reguladores do apetite, como a leptina e a grelina, promovendo redução transitória da fome e alteração da percepção de saciedade (ÁVILA et al., 2021a, b; PORTES et al., 2024). Além disso, de forma conjunta com os capsinóides, pode ocorrer a ativação de receptores TRPV1, o qual tem sido associada à diminuição da ingestão alimentar por meio do aumento da termogênese e do gasto energético, resultando em menor necessidade calórica e, conseqüente, supressão do apetite (YANG et al., 2024). Essa resposta é frequentemente observada em modelos experimentais nos quais os capsinóides induzem elevação do gasto energético basal e do metabolismo oxidativo, mesmo sem promover alterações expressivas no peso corporal total (SANTOS et al., 2024).

Importante mencionar que a associação do tratamento com capsinóides e do treinamento físico, não promoveu efeitos benéficos sobre a composição corporal, desde que não foram observados redução na massa corporal final e nos parâmetros de adiposidade. Apenas um efeito pontual foi observado com o treinamento físico aeróbio, onde foi observado redução da gordura visceral. A ausência do efeito combinado pode ser explicada pela resistência adaptativa ao estímulo termogênico após longos períodos de exposição, como sugerem Bayram et al. (2018) e Wang et al. (2014), que relataram atenuação progressiva da ativação do receptor TRPV1. Ainda assim, a combinação de capsinóides e exercício físico aeróbio contínuo parece não ter potencial sinérgico, uma vez que os animais do grupo ObCapTr não apresentaram melhora relativa no perfil de adiposidade. Essa observação sugere que os capsinóides podem modular a mobilização lipídica,

possivelmente via ativação de AMPK e aumento da β -oxidação mitocondrial (LI et al., 2022). Contudo, esses efeitos não foram observados no presente estudo.

Os resultados obtidos para os índices metabólicos demonstraram que a obesidade induziu aumento significativo de glicemia levando à alteração dos níveis de jejum, porém sem desenvolvimento inicial de resistência à insulina. Essa alteração confirma a disfunção metabólica típica do estado obesogênico, conforme descrito por Nowacka-Woszuk et al. (2024), que observaram prejuízo da sensibilidade à insulina e aumento da glicotoxicidade em roedores com obesidade. Os tratamentos com capsinóides e treinamento físico isoladamente não reverteram a intolerância à glicose, mas a associação dos capsinóides com exercício aeróbio contínuo apresentou tolerância à glicose diminuída, sugerindo um prejuízo inicial da sensibilidade insulínica. Esse resultado pode estar relacionado à redução da captação de glicose dependente de contração muscular mediada pela via AMPK–GLUT4 durante o exercício aeróbio ou diretamente via insulínica (ESQUEJO et al., 2022; OHYAMA et al., 2014). Portanto, os efeitos observados neste estudo necessitam de outras abordagem que realmente evidenciem os efeitos benéficos de intervenções nutricionais bioativas e treinamento físico regular como uma estratégia eficiente para modular alterações metabólicas decorrentes da obesidade. Nesse sentido, aumento das doses de capsinóides e elevação da duração/intensidade do treinamento físico poderiam ser aplicados e efeitos mais pronunciados observados.

O exercício físico aeróbio é amplamente reconhecido como uma das intervenções não farmacológicas mais eficazes para promover adaptações benéficas sobre o sistema cardiovascular e metabólico (BRELENTHIN et al., 2019). A prática regular de exercícios aeróbios melhora a capacidade funcional e o condicionamento cardiorrespiratório, refletindo em maior eficiência ventilatória, aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) e redução do custo energético durante o esforço (LI et al., 2023). Tais adaptações ocorrem, em parte, devido ao aprimoramento da função endotelial e do controle autonômico cardíaco, o que resulta em diminuição da frequência cardíaca de repouso e da pressão arterial sistólica e diastólica (ROSS et al., 2016). Dessa forma, o exercício físico aeróbico

representa uma estratégia capaz de integrar adaptações centrais e periféricas que sustentam a melhora da performance e a proteção contra as complicações metabólicas e cardíacas associadas à obesidade (LI et al., 2023; PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012).

O exercício físico aeróbio contínuo resultou em melhora da velocidade máxima, distância percorrida e duração total do teste, porém sem diferenças significativas em relação ao momento basal. Contudo, apesar da ausência de alterações significativas, podemos sugerir que houve aprimoramento da aptidão cardiorrespiratória e da eficiência funcional. Esse efeito é amplamente reconhecido na literatura e associado à maior capacidade oxidativa muscular, aumento da densidade mitocondrial e melhora da perfusão tecidual (DA SILVA et al., 2023; SANTOS et al., 2022). Além disso, observou-se que os capsinóides isoladamente não promoveram alterações significativas no desempenho físico, mas, quando combinados ao treinamento físico, potencializaram as respostas positivas. Esse achado também foi observado por HSU et al. (2016), que descrevem efeito sinérgico entre capsaicina e exercício físico na melhora da função cardiovascular.

Essa interação pode ser explicada pelo aumento da atividade antioxidante endógena e redução de espécies reativas de oxigênio durante o treinamento físico, mecanismos que preservam a integridade do miocárdio e favorecem melhor desempenho cardiorrespiratório. Considerando os capsinóides, a literatura demonstra que esses compostos bioativos não pungentes análogos à capsaicina, apresentam reconhecida capacidade de modular o equilíbrio redox celular por meio da ativação de vias antioxidantes endógenas (SANTOS et al., 2024). Dentro desse contexto, a interação entre capsinóides e treinamento físico, portanto, parece exercer efeito sinérgico sobre a homeostase redox, ao combinar estímulos nutricionais e metabólicos que culminam na proteção celular e na redução do dano oxidativo cardíaco (SANTOS et al., 2024). Além disso, a modulação de biomarcadores inflamatórios como TNF- α e IL-6 pode contribuir para a restauração do equilíbrio redox e melhora da resiliência mitocondrial (SANTOS et al., 2024; SZALLASI, 2022). Cabe destacar que os níveis dos biomarcadores inflamatórios não foram analisados nesse estudo.

A literatura aponta para uma relação positiva entre obesidade e o desenvolvimento de remodelamento cardíaco, caracterizado por hipertrofia do ventrículo esquerdo, sendo fator independente para a insuficiência cardíaca, assim como para a fibrose cardíaca (ABEL et al., 2008; COELHO et al., 2023). Dentro desse contexto, o processo de remodelação cardíaca pode ser exacerbado a partir da intensidade e duração da obesidade, uma vez que o acúmulo de gordura a longo prazo pode causar esse prejuízo morfológico (BERGMAN et al., 2007; LICATA et al., 1992; LIMA-LEOPOLDO et al., 2014). Contudo, no presente estudo, os animais com obesidade não apresentaram hipertrofia cardíaca e fibrose intersticial, indicando que não houve remodelação patológica induzida pela obesidade. Esses achados estão em divergência aos achados de Martins et al. (2015) e Kamins et al. (2019), que associaram dietas hiperlipídicas a rigidez ventricular e disfunção diastólica.

A ausência de remodelação cardíaca observada no modelo experimental pode ser explicada pela natureza moderada do estímulo hemodinâmico imposto pela dieta hiperlipídica e pelo treinamento físico contínuo. Embora a obesidade induzida por dieta rica em gordura promova disfunções metabólicas e resistência à insulina, a sobrecarga volumétrica e pressórica gerada não foi suficiente para desencadear hipertrofia ou alterações estruturais significativas no miocárdio (ALPERT et al., 2018). Estudos prévios demonstram que o remodelamento cardíaco em modelos de obesidade depende da intensidade e duração do estímulo, ocorrendo principalmente em protocolos prolongados com dietas extremamente lipídicas ou associadas a sedentarismo (MARTINS et al., 2015). No presente modelo, a manutenção do exercício aeróbio contínuo pode ter atenuado a inflamação e o estresse oxidativo cardíaco, preservando a morfologia ventricular (DEZKI et al., 2024). Além disso, tanto os capsinóides quanto o treinamento parecem ter contribuído para a melhora do metabolismo energético e da capacidade antioxidante, fatores que favorecem a integridade estrutural do miocárdio (SANTOS et al., 2024). Assim, a ausência de remodelamento pode refletir um equilíbrio adaptativo entre os efeitos deletérios da obesidade e os mecanismos protetores induzidos pelas intervenções, mantendo a homeostase

cardíaca e prevenindo a hipertrofia compensatória frequentemente observada em modelos com sobrecarga mais severa (GUTIÉRREZ-CUEVAS et al., 2021; SANTOS et al., 2024).

Cabe destacar que diversas evidências indicam que os capsinóides exercem papel cardioprotetor por meio da ativação do receptor vaniloide tipo 1 (TRPV1), presente nos cardiomiócitos e nas células endoteliais, modulando vias associadas à homeostase do cálcio, inflamação e estresse oxidativo (GAO et al., 2014; ZHONG; WANG, 2020). Essa ativação está relacionada à redução da hipertrofia cardíaca e da deposição de colágeno intersticial, preservando a função diastólica e a elasticidade ventricular (YANG et al., 2024). Além disso, os capsinóides demonstram efeitos benéficos sobre o relaxamento endotelial ao estimular a liberação de óxido nítrico (NO) e regular a resposta vasomotora, o que contribui para a redução da pressão arterial em modelos experimentais de sobrecarga hemodinâmica (CUI; ZHAN, 2025; GAO et al., 2014). Tais mecanismos refletem uma possível interação entre as vias TRPV1–NO e AMPK–eNOS, favorecendo o equilíbrio redox e a perfusão miocárdica (MUNJULURI et al., 2021). No entanto, no presente modelo experimental, a administração crônica de capsinóides, isoladamente ou combinada ao treinamento físico, não foi suficiente para promover adaptações estruturais no coração. Essa ausência de remodelação pode estar relacionada à ausência de sobrecarga hemodinâmica significativa, bem como à intensidade moderada do protocolo de exercício, que pode ter induzido um efeito protetor sem gerar estímulos mecânicos capazes de desencadear hipertrofia fisiológica (ALPERT et al., 2018; SANTOS et al., 2024). Dessa forma, embora os capsinóides apresentem potencial modulador sobre a função endotelial e o metabolismo cardíaco, sua ação isolada parece limitada em condições de equilíbrio homeostático e demanda baixa, não resultando em remodelação miocárdica detectável. Outro aspecto importante para a ausência de efeitos benéficos induzidos pelo tratamento com Cap e/ou associados ao treinamento físico pode estar relacionado ao tempo e a duração da obesidade, os quais são fundamentais para causar alterações prejudiciais na obesidade (BERGMAN et al., 2007; LICATA et al., 1992). Assim, de acordo com os achados, não era esperado que os capsinóides

melhorassem os parâmetros morfológicos, uma vez que não foi evidenciado remodelação cardíaca induzida pela obesidade.

Considerando os possíveis efeitos sobre a fibrose intersticial, o presente estudo mostrou que a suplementação com capsinóides não foi capaz de reduzir a deposição de colágeno, desde que não seria necessário um efeito antifibrótico mediado pela via TRPV1–NO/cGMP, pois não foi evidenciado elevação dos níveis de colágeno (WANG et al., 2014; Li et al., 2022). Similarmente, o treinamento físico demonstrou o mesmo efeito.

A prática regular de exercício promove melhora na função endotelial e no fluxo coronariano, reduzindo a sobrecarga hemodinâmica e o estresse parietal sobre o miocárdio (CHEN et al., 2019; MOSTARDA et al., 2012). Esses efeitos ocorrem, em parte, pela ativação das vias de sinalização associadas ao óxido nítrico (NO) e à proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que favorecem a vasodilatação, a perfusão tecidual e o equilíbrio redox cardíaco (DA SILVA et al., 2023; HU, LING et al., 2021). Além disso, o exercício físico modula a expressão de citocinas inflamatórias, reduzindo a produção de TNF- α e IL-6 e aumentando os níveis de adiponectina, o que contribui para a inibição da proliferação de fibroblastos e do acúmulo de colágeno intersticial (CUI et al., 2023; SANTOS et al., 2024). No nível celular, o treinamento estimula a biogênese mitocondrial e aumenta a eficiência contrátil dos cardiomiócitos por meio da regulação de fatores como PGC-1 α e SIRT1, promovendo melhor utilização de substratos energéticos e maior resistência ao estresse oxidativo (CHEN et al., 2018; HEO et al., 2017). Essa adaptação contribui para a manutenção da espessura normal da parede ventricular e para a preservação da estrutura do sarcômero, prevenindo a remodelação patológica observada em condições de obesidade (CHEN et al., 2019; KIM; LEE, 2014).

A troponina cardíaca, especialmente as isoformas I (cTnI) e T (cTnT), constitui um dos marcadores mais sensíveis e específicos de lesão miocárdica, sendo amplamente utilizada tanto em contextos clínicos quanto experimentais para a detecção precoce de dano ao tecido cardíaco (BLANKENBERG et al., 2016; CHAPMAN et al., 2020). Em modelos animais, elevações nos níveis de troponina refletem alterações estruturais e funcionais do miocárdio associadas a insultos

metabólicos, inflamatórios ou hemodinâmicos (LIAO et al., 2015; MOSTARDA et al., 2012). No contexto da obesidade, o aumento sustentado da pressão arterial, o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica promovem disfunção endotelial e dano miocárdico subclínico, o que se traduz em elevação dos níveis circulantes de troponina mesmo na ausência de necrose extensa (HUANG et al., 2021; TOMAR et al., 2025). A resistência à insulina e a lipotoxicidade cardíaca induzidas pela dieta hiperlipídica favorecem o acúmulo de triglicerídeos nos cardiomiócitos, aumentando a vulnerabilidade das membranas celulares e liberando troponina para a circulação (NAOMI et al., 2023; SLETTEN; PETERSON; SCHAFFER, 2018). Além disso, a exposição crônica a ácidos graxos saturados ativa vias inflamatórias, como NF- κ B e TNF- α , intensificando o estresse oxidativo e a apoptose celular, o que potencializa a liberação de cTnI (SANTOS et al., 2024; TANINDI; CEMRI, 2011).

Estudos recentes demonstram que indivíduos e animais com obesidade apresentam concentrações séricas elevadas de troponina comparadas a controles eutróficos, sugerindo um risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e eventos coronarianos (BLANKENBERG et al., 2016; MARTINS et al., 2015). Assim, a mensuração da troponina no presente estudo representa um parâmetro crucial para a avaliação do dano cardíaco e reforça seu papel como biomarcador precoce da disfunção miocárdica em condições metabólicas adversas. Dentro desse contexto, o presente estudo demonstrou que a troponina I estava elevada na obesidade e a administração crônica de capsinóides associada ao exercício físico foi capaz de reduzir esse marcador.

Esse efeito pode estar relacionado à redução do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica proporcionada pela ação conjunta dos capsinóides e do treinamento físico, que favorecem a estabilidade das membranas dos cardiomiócitos e diminuem o dano celular (SANTOS et al., 2024). Além disso, o aumento da atividade das enzimas antioxidantes e da biogênese mitocondrial contribui para a preservação da integridade miocárdica (ZHANG et al., 2024). Esses resultados corroboram os achados de Avila et al. (2021) e Davaran et al. (2022),

que relataram redução de dano cardíaco e melhora da função contrátil após treinamento aeróbio moderado em modelo de sobrecarga férrica.

6. CONCLUSÃO

A administração crônica de capsinóides associada ao exercício físico aeróbio contínuo não exerce efeitos benéficos na adiposidade e morfologia cardíaca, porém, promove melhora significativa do condicionamento cardiorrespiratório e redução do dano cardíaco em ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica.

REFERÊNCIAS

ABEL, E. Dale; LITWIN, Sheldon E.; SWEENEY, Gary. Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiological Reviews*, v. 88, n. 2, p. 389–419, abr. 2008.

ÁVILA, Danielle Lima et al. Capsaicin Improves Systemic Inflammation, Atherosclerosis, and Macrophage-Derived Foam Cells by Stimulating PPAR Gamma and TRPV1 Receptors. *Nutrients*, v. 16, n. 18, 1 set. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39339767/>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

ÁVILA, Renata Andrade et al. Moderate-intensity aerobic training reduces cardiac damage attributable to experimental iron overload in rats. *Experimental Physiology*, v. 106, n. 8, p. 1772–1784, 1 ago. 2021a. Disponível em: <doi/pdf/10.1113/EP089429>. Acesso em: 19 jul. 2025.

_____. Moderate-intensity aerobic training reduces cardiac damage attributable to experimental iron overload in rats. *Experimental Physiology*, v. 106, n. 8, p. 1772–1784, 1 ago. 2021b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34148259/>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

BATTINENI, Gopi et al. Impact of obesity-induced inflammation on cardiovascular diseases (Cvd). *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 9, 1 maio 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946540/>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

BERGMAN, Marina R. et al. Cardiac matrix metalloproteinase-2 expression independently induces marked ventricular remodeling and systolic dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 292, n. 4, p. H1847–H1860, abr. 2007.

Blood sampling: Rat | NC3Rs. Disponível em: <<https://nc3rs.org.uk/3rs-resources/blood-sampling/blood-sampling-rat>>. Acesso em: 26 jul. 2025.

BOLDT, Kevin et al. Mechanical and Structural Remodeling of Cardiac Muscle after Aerobic and Resistance Exercise Training in Rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 53, n. 8, p. 1583–1594, 1 ago. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33731663/>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

BRELLENTHIN, Angelique G. et al. Comparison of the Cardiovascular Benefits of Resistance, Aerobic, and Combined Exercise (CardioRACE): Rationale, design, and methods. *American Heart Journal*, v. 217, p. 101–111, 1 nov. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520895/>>. Acesso em: 22 out. 2025.

CARBONE, Salvatore et al. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 62, n. 4, p. 327–333, 1 jul. 2019. Acesso em: 7 maio 2023.

CAROBIO, Stefania; RODRIGUEZ-CUENCA, Sergio; VIDAL-PUIG, Antonio. Origins of metabolic complications in obesity: ectopic fat accumulation. The importance of the qualitative aspect of lipotoxicity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, v. 14, n. 6, p. 520–526, nov. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849895/>>. Acesso em: 21 out. 2025.

CHAPA-OLIVER, Angela M.; MEJÍA-TENIENTE, Laura. Capsaicin: From Plants to a Cancer-Suppressing Agent. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 21, n. 8, 1 ago. 2016.

CHEN, Xudong et al. Aerobic Exercise Ameliorates Myocardial Inflammation, Fibrosis and Apoptosis in High-Fat-Diet Rats by Inhibiting P2X7 Purinergic Receptors. *Frontiers in Physiology*, v. 10, p. 445653, 11 out. 2019.

CHIN, Edwin C. et al. Low-frequency HIIT improves body composition and aerobic capacity in overweight men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 52, n. 1, p. 56–66, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2020/01000/Low_Frequency_HIIT_Improves_Body_Composition_and.7.aspx>. Acesso em: 7 maio 2023.

COELHO, Priscila M. et al. Type 2 diabetes mellitus in obesity promotes prolongation of cardiomyocyte contractile function, impaired Ca²⁺ handling and protein carbonylation damage. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 37, n. 8, p. 108559, ago. 2023.

COLAK, Emina; PAP, Dragana. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *Journal of Medical Biochemistry*, v. 40, n. 1, p. 1, 1 jan. 2021. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC7857849/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/)>. Acesso em: 7 maio 2023.

COLL-RISCO, I. et al. Efectos del ejercicio aeróbico interválico, combinado con entrenamiento de fuerza y de la restricción calórica, sobre la composición corporal de ratas obesas. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, v. 10, n. 1, p. 3–8, 1 mar. 2017.

CONCEA - CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL. GUIA BRASILEIRO DE PRODUÇÃO, Manutenção ou Utilização de Animais para Atividades de Ensino ou Pesquisa Científica. Brasília, 2023. GUIA. . [S.l: s.n.], [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/composicao/conselhos/concea/arquivos/arquivo/publicacoes-do-concea/guia_concea_1ed_animais-_ensino_ou_pesquisa_2023.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2025.

DA SILVA, Vítor Loureiro et al. Aerobic Exercise Training Improves Calcium Handling and Cardiac Function in Rats with Heart Failure Resulting from Aortic Stenosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 15, 1 ago. 2023.

DAVARAN, Maryam; ABDI, Ahmad; MEHRABANI, Javad; DALOII, Asieh Abbassi. Response of Cardiac Tissue Oxidative Stress After Aerobic Exercise and Capsaicin Administrations in Rats Fed High-Fat Diet. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2022 24:1, v. 24, n. 1, p. 107861, 12 dez. 2022. Disponível em: <<https://brieflands.com/articles/zjrms-107861.html>>. Acesso em: 8 maio 2023.

_____. Response of Cardiac Tissue Oxidative Stress After Aerobic Exercise and Capsaicin Administrations in Rats Fed High-Fat Diet. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2022 24:1, v. 24, n. 1, 12 dez. 2022. Disponível em: <<https://brieflands.com/articles/zjrms-107861>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

DE OLIVEIRA, Debora Bento Ortêncio et al. HIBISCUS INCREASES FUNCTIONAL CAPACITY AND THE ANTI-OBESITY EFFECT IN TRAINED OBESE RATS. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 29, p. e2022_0119, 5 ago. 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbme/a/hTZjFJqYfyFCDvkkKfkNVLB/?lang=en>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

DELWING-DE LIMA, Daniela et al. Effects of two aerobic exercise training protocols on parameters of oxidative stress in the blood and liver of obese rats. *Journal of Physiological Sciences*, v. 68, n. 5, p. 699–706, 1 set. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222739/>>. Acesso em: 23 ago. 2025.

DI PINO, Antonino; DEFRONZO, Ralph A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocrine Reviews*, v. 40, n. 6, p. 1447–1467, 1 dez. 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00141>>. Acesso em: 21 out. 2025.

DIAS, Leisiane G. et al. Strength training improves heart function, collagen and strength in rats with heart failure. *The Journal of Physiological Sciences*, v. 74, n. 1, p. 10, 1 jan. 2024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1880654624000933?via%3Dihub>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

Doenças Desencadeadas ou Agravadas pela Obesidade Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica-ABESO. [s.d.]. Acesso em: 26 jul. 2025.

EID, Refaat A. et al. A high-fat diet rich in corn oil induces cardiac fibrosis in rats by activating JAK2/STAT3 and subsequent activation of ANG II/TGF-1 β /Smad3 pathway: The role of ROS and IL-6 trans-signaling. *Journal of Food Biochemistry*, v. 43, n. 8, p. e12952, 1 ago. 2019. Disponível em: </doi/pdf/10.1111/jfbc.12952>. Acesso em: 19 jul. 2025.

ENGIN, Atilla. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 960, p. 221–245, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585201/>>. Acesso em: 21 out. 2025.

ESQUEJO, Ryan M. et al. AMPK activation is sufficient to increase skeletal muscle glucose uptake and glycogen synthesis but is not required for contraction-mediated increases in glucose metabolism. *Heliyon*, v. 8, n. 10, 1 out. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36303906/>>. Acesso em: 22 out. 2025.

GAGE, Gregory J.; KIPKE, Daryl R.; SHAIN, William. Whole animal perfusion fixation for rodents. *Journal of visualized experiments: JoVE*, n. 65, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22871843/>>. Acesso em: 26 jul. 2025.

GAO, Feng et al. TRPV1 Activation Attenuates High-Salt Diet-Induced Cardiac Hypertrophy and Fibrosis through PPAR- δ Upregulation. *PPAR Research*, v. 2014, p. 1–12, 2014.

GAO, Mingming; MA, Yongjie; LIU, Dexi. High-fat diet-induced adiposity, adipose inflammation, hepatic steatosis and hyperinsulinemia in outbred CD-1 mice. *PloS one*, v. 10, n. 3, 13 mar. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25768847/>>. Acesso em: 20 out. 2025.

GUTIÉRREZ-CUEVAS, Jorge et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: An up-date on current knowledge. *Cells*, v. 10, n. 3, p. 1–28, 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809061/>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

HARAMIZU, Satoshi et al. Capsinoids, non-pungent capsaicin analogs, reduce body fat accumulation without weight rebound unlike dietary restriction in mice. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 75, n. 1, p. 95–99, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21228478/>>. Acesso em: 23 ago. 2025.

HASKELL, William L. et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 39, n. 8, p. 1423–1434, ago. 2007. Disponível em: <https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2007/08000/Physical_Activity_and_Public_Health__Updated.27.aspx>. Acesso em: 29 maio 2023.

HE, Ming Qian et al. High-fat diet-induced adipose tissue expansion occurs prior to insulin resistance in C57BL/6J mice. *Chronic diseases and translational medicine*, v. 6, n. 3, p. 198–207, 1 set. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32885155/>>. Acesso em: 20 out. 2025.

HOTAMISLIGIL, Gökhan S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 8 fev. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179656/>>. Acesso em: 21 out. 2025.

HRISTOV, Milen. Leptin Signaling in the Hypothalamus: Cellular Insights and Therapeutic Perspectives in Obesity. *Endocrines 2025*, Vol. 6, Page 42, v. 6, n. 3, p. 42, 28 ago. 2025. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2673-396X/6/3/42/htm>>. Acesso em: 21 out. 2025.

HSU, Yi Ju et al. Capsaicin Supplementation Reduces Physical Fatigue and Improves Exercise Performance in Mice. *Nutrients*, v. 8, n. 10, 1 out. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775591/>>. Acesso em: 7 maio 2023.

HU, Qingxun et al. Increased Drp1 Acetylation by Lipid Overload Induces Cardiomyocyte Death and Heart Dysfunction. *Circulation Research*, v. 126, p. 456–470, 14 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.119.315252>>. Acesso em: 16 abr. 2023.

KANG, Ji-Hye et al. Dietary Capsaicin Attenuates Metabolic Dysregulation in Genetically Obese Diabetic Mice. . [S.l: s.n.], [s.d.].

KANG, Ki Woon et al. Diastolic Dysfunction Induced by a High-Fat Diet Is Associated with Mitochondrial Abnormality and Adenosine Triphosphate Levels in Rats. *Endocrinology and Metabolism*, v. 30, n. 4, p. 557–568, 31 dez. 2015. Disponível em: <<https://synapse.koreamed.org/articles/1086217>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

KAWABATA, Fuminori et al. Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase metabolic rate and enhance thermogenesis via gastrointestinal TRPV1 in mice. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 73, n. 12, p. 2690–2697, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19966466/>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

KOCH, C. E. et al. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. *Journal of neuroendocrinology*, v. 26, n. 2, p. 58–67, fev. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382295/>>. Acesso em: 8 maio 2023.

LI, Peilun et al. Effects of regular aerobic exercise on vascular function in overweight or obese older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Exercise Science and Fitness*, v. 21, n. 4, p. 313–325, 1 out. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37520931/>>. Acesso em: 22 out. 2025.

LICATA, Giuseppe et al. Left ventricular function response to exercise in normotensive obese subjects: influence of degree and duration of obesity. *International Journal of Cardiology*, v. 37, n. 2, p. 223–230, nov. 1992.

LIMA-LEOPOLDO, Ana Paula et al. Long-term obesity promotes alterations in diastolic function induced by reduction of phospholamban phosphorylation at serine-16 without affecting calcium handling. *Journal of Applied Physiology*, v. 117, n. 6, p. 669–678, 15 set. 2014.

MAHIZIR, Dayana et al. Exercise alters cardiovascular and renal pregnancy adaptations in female rats born small on a high-fat diet. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, v. 320, n. 4, p. R404–R416, 1 abr. 2021. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00260.2020>>. Acesso em: 7 maio 2023.

MARTINS, Fernando et al. Dieta Hiperlipídica Promove Remodelação Cardíaca em Modelo Experimental de Obesidade. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 105, n. 5, p. 479–486, 18 ago. 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abc/a/kz9SfBs537rN8jNw6dkw3yp/?lang=pt>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

MATSUBARA, Luiz Shiguero [UNESP] et al. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. *Web of Science*, p. H1534–H1539, 1 out. 2000. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/11251>>. Acesso em: 8 maio 2023.

MCCARTY, Mark F; DINICOLANTONIO, James J; O'KEEFE, James H. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health. *Open heart*, v. 2, n. 1, p. e000262, jun. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113985/>>. Acesso em: 7 maio 2023.

MENDES, Bruno Ferreira et al. Superior cardiometabolic and cellular adaptive responses to multiple versus single daily sessions of high-intensity interval training in Wistar rats. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.

MOSQUEDA-SOLÍS, Andrea et al. Hesperidin and capsaicin, but not the combination, prevent hepatic steatosis and other metabolic syndrome-related alterations in western diet-fed rats. *Scientific Reports* 2018 8:1, v. 8, n. 1, p. 1–14, 10 out. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-32875-4>>. Acesso em: 7 maio 2023.

MOUTON, Alan J. et al. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circulation research*, v. 126, n. 6, p. 789, 3 mar. 2020. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7255054/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3255054/)>. Acesso em: 17 abr. 2023.

MUNJULURI, Sreepadaarchana et al. Capsaicin and TRPV1 Channels in the Cardiovascular System: The Role of Inflammation. *Cells*, v. 11, n. 1, 1 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011580/>>. Acesso em: 7 maio 2023.

NUNES, Ramiro B. et al. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats. *Clinics*, v. 68, n. 6, p. 876, jun. 2013. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3674304/>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

Obesity and overweight. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 25 jul. 2025.

OHYAMA, Kana et al. A combination of exercise and capsinoid supplementation additively suppresses diet-induced obesity by increasing energy expenditure in mice. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, v. 308, n. 4, p. E315, 2014. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5504431/>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

OKUMURA, Tomoyuki et al. Effect of caffeine and capsaicin on the blood glucose levels of obese/diabetic KK-A y mice. *Journal of Oleo Science*, v. 61, n. 9, p. 515–523, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975786/>>. Acesso em: 25 jul. 2025.

OLIVEIRA JUNIOR, Silvio A et al. Diet-induced obesity causes metabolic, endocrine and cardiac alterations in spontaneously hypertensive rats. . [S.l: s.n.], [s.d.].

PANCHAL, Sunil K; BLISS, Edward; BROWN, Lindsay. Capsaicin in Metabolic Syndrome. 2018. Disponível em: <www.mdpi.com/journal/nutrients>. Acesso em: 24 abr. 2023.

PATEL, Harsh et al. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology*, v. 9, n. 2, p. 134, 2 fev. 2017. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5329739/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111111/). Acesso em: 7 maio 2023.

PEDERSEN, Bente K.; FEBBRAIO, Mark A. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 8, n. 8, p. 457–465, ago. 2012. Acesso em: 22 out. 2025.

PEDERSEN, Bente Klarlund; SALTIN, B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 25, p. 1–72, 1 dez. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/sms.12581>. Acesso em: 29 maio 2023.

PORTES, Alexandre Martins Oliveira et al. Resistance Exercise Training Mitigates Cardiac Remodeling Induced by a High-Fat Diet in Rodents: A Systematic Review. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 121, n. 4, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38695409/>. Acesso em: 22 ago. 2025.

POWELL-WILEY, Tiffany M. et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, v. 143, n. 21, p. e984, 25 maio 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38695409/>. Acesso em: 22 ago. 2025.

POWERS, Scott K.; LATEGAN-POTGIETER, Ronette; GOLDSTEIN, Erica. Exercise-induced Nrf2 activation increases antioxidant defenses in skeletal muscles. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 224, p. 470–478, 1 nov. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39181477/>. Acesso em: 22 out. 2025.

ROHM, Theresa V. et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*, v. 55, n. 1, p. 31–55, 11 jan. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35021057/>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

ROSS, Robert et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, v. 134, n. 24, p. e653–e699, 13 dez. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881567/>>. Acesso em: 22 out. 2025.

SAHIN, Kazim et al. Capsaicinoids improve consequences of physical activity. *Toxicology Reports*, v. 5, p. 598–607, 1 jan. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750018300830>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

SAMUEL, Varman T.; SHULMAN, Gerald I. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*, v. 148, n. 5, p. 852–871, 2 mar. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22385956/>>. Acesso em: 21 out. 2025.

SANTOS, Jean Carlos Loura dos et al. Acute effects of swimming aerobic exercise on contractility and intracellular calcium handling in isolated right ventricular cardiomyocytes. *Revista andaluza de medicina del deporte*, ISSN 1888-7546, Vol. 15, No. 1, 2022 (Ejemplar dedicado a: March 2022; S1-S13), págs. 12-17, v. 15, n. 1, p. 12–17, 2022. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8348610&info=resumen&idioma=SPA>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

SANTOS, Késsia Cristina Carvalho et al. Capsinoids Increase Antioxidative Enzyme Activity and Prevent Obesity-Induced Cardiac Injury without Positively Modulating Body Fat Accumulation and Cardiac Oxidative Biomarkers. *Nutrients* 2024, Vol. 16,

Page 3183, v. 16, n. 18, p. 3183, 20 set. 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/16/18/3183/htm>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

SNITKER, Soren et al. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 89, n. 1, p. 45, 1 jan. 2009. Disponível em: </pmc/articles/PMC3151435/>. Acesso em: 10 ago. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – SBD. Diretrizes-SBD-2019-2020. Clannad Editora Científica, 2019.

STEVEN N. BLAIR; JEREMY N. MORRIS. Healthy Hearts—and the Universal Benefits of Being Physically Active: Physical Activity and Health. . Acesso em: 29 maio 2023.

STEVENS, Gretchen A. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population Health Metrics*, v. 10, n. 1, 20 nov. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23167948/>>. Acesso em: 25 jul. 2025.

SUN, Fang; XIONG, Shiqiang; ZHU, Zhiming. Dietary Capsaicin Protects Cardiometabolic Organs from Dysfunction. *Nutrients*, v. 8, n. 5, p. 174, 25 abr. 2016.

SZALLASI, Arpad. Dietary Capsaicin: A Spicy Way to Improve Cardio-Metabolic Health? *Biomolecules* 2022, Vol. 12, Page 1783, v. 12, n. 12, p. 1783, 29 nov. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2218-273X/12/12/1783/htm>>. Acesso em: 19 jul. 2025.

TAIRA, Shin Ichiro et al. Lipid deposition in various sites of the skeletal muscles and liver exhibits a positive correlation with visceral fat accumulation in middle-aged Japanese men with metabolic syndrome. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, v. 52,

n. 14, p. 1561–1571, 15 jul. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23857087/>>. Acesso em: 21 out. 2025.

TAYLOR, Benjamin A.; PHILLIPS, Sandra J. Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling. *Genomics*, v. 34, n. 3, p. 389–398, 15 jun. 1996. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8786140/>>. Acesso em: 8 maio 2023.

TSUZUKI, Takamasa et al. Exercise training improves obesity-induced inflammatory signaling in rat brown adipose tissue. *Biochemistry and Biophysics Reports*, v. 32, 1 dez. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36467545/>>. Acesso em: 23 ago. 2025.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS. [s.d.]. Acesso em: 26 jul. 2025.

UTRERAS-MENDOZA, Yildy et al. Impact of Obesity Caused by a High-Fat Diet on the Heart's Redox Balance. *Antioxidants* 2025, Vol. 14, Page 708, v. 14, n. 6, p. 708, 11 jun. 2025. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3921/14/6/708/htm>>. Acesso em: 21 out. 2025.

VARGAS LÓPEZ, Misael; CORTÉS MARTÍNEZ, Edgar Fernando; VELÁZQUEZ DOMÍNGUEZ, José Antonio. Cambios moleculares en la remodelación cardiaca por síndrome metabólico. *Revista Ciencias Biomédicas*, ISSN-e 2389-7252, ISSN 2215-7840, Vol. 9, No. 2, 2020, págs. 131-146, v. 9, n. 2, p. 131–146, 2020. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7690321&info=resumen&idioma=ENG>>. Acesso em: 23 ago. 2025.

WANG, Qiang et al. Dietary capsaicin ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through the transient receptor potential vanilloid

type 1. American journal of hypertension, v. 27, n. 12, p. 1521–1529, 1 dez. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24858305/>>. Acesso em: 7 maio 2023.

WARBURTON, Darren E.R.; NICOL, Crystal Whitney; BREDIN, Shannon S.D. Health benefits of physical activity: the evidence. CMAJ: Canadian Medical Association Journal, v. 174, n. 6, p. 801, 3 mar. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182711/>>. Acesso em: 29 maio 2023.

YANG, Chen et al. Dietary capsaicin attenuates cardiac injury after myocardial infarction in type 2 diabetic mice by inhibiting ferroptosis through activation of TRPV1 and Nrf2/HMOX1 pathway. International Immunopharmacology, v. 140, 25 out. 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39106715/>>. Acesso em: 22 ago. 2025.

YANG, Dachun et al. Activation of TRPV1 by Dietary Capsaicin Improves Endothelium-Dependent Vasorelaxation and Prevents Hypertension. Cell Metabolism, v. 12, n. 2, p. 130–141, ago. 2010.

YIN, F. C.P.; SPURGEON, H. A.; RAKUSAN, K. Use of tibial length to quantify cardiac hypertrophy: application in the aging rat. The American journal of physiology, v. 243, n. 6, 1982. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6216817/>>. Acesso em: 8 maio 2023.

ZHENG, Jia et al. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. Bioscience Reports, v. 37, n. 3, 6 jun. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111111/>>. Acesso em: 7 maio 2023.

APÊNDICES

Apêndice 1



Universidade Federal
do Espírito Santo



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada : **Influência da Capsaicina e do Exercício Físico sobre a contratilidade, morfologia, estresse cardiovascular e parâmetros comportamentais em ratos obesos.**

Registrada sob o n.º 08/2022

sob a responsabilidade de **André Soares Leopoldo**

que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto n.167 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO, em reunião no dia **21 de dezembro de 2022**.

Vigência da autorização: setembro/2022 a agosto/2026

Finalidade: Pesquisa

Espécie(s): *Rattus norvegicus albinus*

Linhagem(ns)/raça(s): Wistar

Sexo: Macho

Idade: 30 dias

Peso: 100-150 g

Número de animais: 152 (76 da proposta original + 76 da proposta de inclusão)

Origem: Biotério Central, CCS-UFES.

Viviane Coutinho Mensuguzzi Vice-
coordenadora da CEUA-UFES
SIAPE 1583127

**Este Certificado revoga o certificado
aprovado na reunião de** 02/09/2022

Vitória-ES, 21 de dezembro de 2022.