



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO - PPGAN**

LÚCIA CASTRO SANTOS DE OLIVEIRA

**INIBIÇÃO DO APETITE E DISMOTILIDADE GÁSTRICA INDUZIDA
PELO USO DE DEXAMETASONA EM RATOS: INFLUÊNCIA DO
EXERCÍCIO FÍSICO.**

**Teresina (PI)
2017**

LÚCIA CASTRO SANTOS DE OLIVEIRA

**INIBIÇÃO DO APETITE E DISMOTILIDADE GÁSTRICA INDUZIDA
PELO USO DE DEXAMETASONA EM RATOS: INFLUÊNCIA DO
EXERCÍCIO FÍSICO.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, da Universidade Federal do Piauí, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Linha de Pesquisa: Nutrição e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva

Teresina (PI)

2017

LÚCIA CASTRO SANTOS DE OLIVEIRA

**INIBIÇÃO DO APETITE E DISMOTILIDADE GÁSTRICA INDUZIDA
PELO USO DE DEXAMETASONA EM RATOS: INFLUÊNCIA DO
EXERCÍCIO FÍSICO.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, da Universidade Federal do Piauí, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Aprovada em: _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva (Orientador)
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Prof. Dr. Emídio Marques de Matos Neto (Suplente)
Universidade Federal do Piauí - UFPI

Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal (2º Examinador)
Universidade Federal do Piauí – UFPI

Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos (1º Examinador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Dedico este trabalho a Deus, a quem devo a vida, por ter me dado a força necessária para não desistir no meio dessa jornada, mesmo com todas as turbulências vividas.

A meus pais, **Alice e Fonseca**, exemplos de dedicação e amor incondicional, fundamentais em todos os momentos da minha vida. Essa conquista também é de vocês.

Às minhas irmãs, **Olivia e Liana**, por estarem sempre presentes nos momentos importantes de minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Roberval Filho, meu esposo, que apoiou minha decisão de me dedicar exclusivamente ao mestrado e que por muitas vezes me auxiliou no laboratório durante a realização dos experimentos, me dando força e incentivo.

Ao meu orientador, Prof. Moisés, que me mostrou como é bom trabalhar com tripas, e que foi um grande amigo nos momentos de alegria e de dificuldades que enfrentei ao longo desses 2 anos.

Ao PPGAN pelo incentivo, apoio e disponibilidade em ajudar no que fosse necessário, bem como a todos os colegas de turma, em especial à Sabrina por todos os bons momentos compartilhados.

À família que ganhei no Laboratório de Exercício e Trato Gastrointestinal – UFPI, em especial Pedro, Jéssica, Breno e Bryan. Todas as brigas, risadas, chapinhas, viradões no H288 foram mais fáceis com a ajuda de vocês. Meu eterno obrigada pela amizade e parceria de vocês.

Ao Grupo DOMEN, em especial ao Prof. Francisco Leonardo por ter nos acolhido no Departamento de Fisiologia – UFPI no início dessa jornada, e aos meus eternos amigos escravinhos: Jardel, Walter Junior, Ederson e Felipe.

Ao prof. Armênio Aguiar, que me acolheu em Fortaleza e possibilitou a realização de experimentos no Laboratório Escola Luis Capelo – UFC.

Aos professores Deisy e Roberto, que disponibilizaram seu tempo e conhecimento para me auxiliar na realização das dosagens de citocinas.

À Ana Karolina, pela amizade, parceria e todo apoio dado na finalização dos experimentos em Fortaleza.

À minha sis, Claudiane Diniz pela amizade e pela ajuda na revisão do meu trabalho.

Às minhas amigas jacas, Mychele, Andressa, Sarah e Bárbara por todas as risadas, bullyings e momentos de alegria que vocês me trazem.

“Não precisa ser fácil, só precisa ser possível!”.

- Soul Surfer

RESUMO

O exercício físico regular promove adaptações e repercussões fisiológicas em diferentes sistemas corporais, como no trato gastrointestinal. Essas alterações fisiológicas variam de acordo com o tempo, intensidade volume e tipo de exercício realizado. O objetivo deste trabalho foi estudar o efeito do exercício físico sobre a inibição do apetite e dismotilidade gástrica induzida pelo uso crônico de dexametasona. Foram utilizados ratos *Wistar* machos, com peso inicial médio de 330g. Realizaram-se os seguintes protocolos experimentais: 1) Tratamento com dexametasona: os animais foram distribuídos em quatro grupos (Salina, Dexa0,1mg/Kg, Dexa0,5mg/Kg e Dexa1,0mg/Kg) tratados por 5 dias; 2) Protocolo de exercício: os animais foram distribuídos em grupos experimentais (Salina, Dexa1,0mg/Kg, Salina+Exercício0%, Dexa1,0mg/Kg+Exercício0%, Salina+Exercício5%, Dexa1,0mg/Kg+Exercício5%) e submetidos a adaptação à água por 5 dias, seguidos de treinamento de natação por 5 dias, 1h/dia. Foi realizada monitoração diária do peso corporal (g), consumo de ração (g) e ingestão de água (mL). Foram realizados ainda Teste de Tolerância à Glicose e Teste de Tolerância à Insulina via intraperitoneal, Esvaziamento Gástrico de líquidos, coleta de tecidos para dosagem de citocinas no dia seguinte após a última dose de dexametasona. Observamos que o tratamento com dexametasona foi responsável pela redução significativa ($p < 0,05$) do consumo alimentar, da ingestão de líquidos e do peso corporal dos ratos, sem contudo alterar sua composição corporal. Observamos ainda que a dexametasona promoveu a instalação do quadro de hiperglicemia e de resistência à insulina, além de aumentar a taxa de retenção gástrica dos ratos. O exercício físico por sua vez atenuou de forma significativa ($p < 0,05$) o quadro de hiperglicemia e o retardo no esvaziamento gástrico dos animais tanto no grupo sem sobrecarga quanto no com acréscimo de 5% do peso corporal, porém não foi eficaz em prevenir a redução de peso corporal e hipofagia provocadas pelo tratamento com dexametasona.

Palavras-chave: Dexametasona. Hiperglicemia. Exercício. Esvaziamento Gástrico. Trato Gastrointestinal.

ABSTRACT

Regular physical exercise promotes adaptations and physiological repercussions in different body systems, such as in the gastrointestinal tract. These physiological changes vary according to the time, intensity, volume and type of exercise performed. The objective of this study was to study the effect of physical exercise on the inhibition of gastric appetite and dysmotility induced by the chronic use of dexamethasone. Male Wistar rats were used, with a mean initial weight of 330g. Three experimental protocols were used: 1) Dexamethasone treatment: the animals were divided into four groups (Salina, Dexa0.1mg / kg, Dexa0.5mg / kg and Dexa1.0mg / kg) treated for 5 days; 2) Exercise protocol: animals were distributed in experimental groups (Salina, Dexa1.0mg / kg, Saline + Exercise0%, Dexa1.0mg / kg + Exercise0%, Saline + Exercise5%, Dexa1.0mg / kg + Exercise5%) And submitted to adaptation to water for 5 days, followed by swimming training for 5 days, 1h / day. Daily monitoring of body weight (g), feed intake (g) and water intake (mL) were performed. Glucose Tolerance Test and Insulin Tolerance Testing were performed by intraperitoneal, Gastric Emptying of liquids, tissue collection for cytokine dosage on the following day after the last dose of dexamethasone. We observed that the treatment with dexamethasone was responsible for the significant reduction ($p < 0.05$) in food consumption, ingestion of liquids and in the body weight of rats, without altering their body composition. We also observed that dexamethasone promoted the establishment of hyperglycemia and insulin resistance, in addition to increasing the gastric retention rate of rats. The physical exercise in turn significantly attenuated ($p < 0.05$) the hyperglycemia and the delay in gastric emptying of the animals both in the group without overload and in the increase of 5% of the body weight, but it was not effective in preventing the Reduction of body weight and hypophagia caused by treatment with dexamethasone.

Keywords: Dexamethasone. Hyperglycemia. Exercise. Gastric Emptying. Gastrointestinal Tract.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Complicações gastrointestinais associadas ao diabetes.	7
Figura 02	Relação esvaziamento gástrico e glicemia.	9
Figura 03	Mecanismo de ação eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.	10
Figura 04	Visão geral sobre a ação dos glicocorticoides.	12
Figura 05	Processo de secreção de insulina nas células β pancreáticas e modelos propostos de interferência pelos glicocorticoides.	14
Figura 06	Verificação do comprimento naso-anal (CNA).	20
Figura 07	Delineamento experimental do tratamento com Dexametasona.	22
Figura 08	Bioimpedância por espectroscopia.	24
Figura 09	Delineamento experimental do protocolo de exercício.	26
Figura 10	Treinamento de natação	27
Figura 11	Variação do peso corporal dos animais.	29
Figura 12	Variação no consumo de ração pelos animais tratados com diferentes doses de dexametasona.	30
Figura 13	Teste de Tolerância à Glicose via intraperitoneal realizado em animais submetidos ao tratamento com diferentes doses de dexametasona.	33
Figura 14	Teste de Tolerância à Insulina via intraperitoneal realizados em animais submetidos ao tratamento com diferentes doses de dexametasona.	34
Figura 15	Constante de decaimento obtida a partir do Teste de Tolerância à Insulina via intraperitoneal realizados em animais submetidos ao tratamento com diferentes doses de dexametasona.	35
Figura 16	Taxa de retenção gástrica de animais tratados com diferentes doses de dexametasona.	36
Figura 17	Variação de peso corporal de animais submetidos ou não ao treinamento físico sem sobrecarga corporal	37
Figura 18	Consumo de ração submetidos ou não ao treinamento físico sem sobrecarga corporal.	38

Figura 19	Teste de Tolerância à Glicose realizado em animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.	41
Figura 20	Taxa de Retenção Gástrica de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.	42
Figura 21	Níveis teciduais de IL-1 β de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.	43
Figura 22	Níveis teciduais de IL-6 de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.	44
Figura 23	Níveis teciduais de TNF- α de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.	45
Figura 24	Curva de peso corporal de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.	46
Figura 25	Variação no consumo de ração de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.	47
Figura 26	Teste de Tolerância à Glicose via intraperitoneal realizado em animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga	49
Figura 27	Taxa de Retenção gástrica de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.	50
Figura 28	Níveis teciduais de IL-1 β de animais submetidos ou não à exercício físico com 5% de sobrecarga.	51
Figura 29	Níveis teciduais de IL-6 de animais submetidos ou não à exercício físico com 5% sobrecarga.	52
Figura 30	Níveis teciduais de TNF- α de animais submetidos ou não à exercício físico com 5% sobrecarga.	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Causas da gastroparesia funcional e do aceleração do esvaziamento gástrico.	8
Tabela 02	Alterações fisiológicas e fisiopatológicas no trato gastrointestinal durante o exercício físico.	15
Tabela 03	Composição centesimal da ração padrão utilizada.	20
Tabela 04	Parâmetros murinométricos, nutricionais e peso dos tecidos de animais tratados com diferentes doses de dexametasona.	31
Tabela 05	Avaliação da composição corporal por bioimpedância.	32
Tabela 06	Parâmetros murinométricos, nutricionais e peso dos tecidos de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.	39
Tabela 07	Parâmetros murinométricos, nutricionais e peso de tecidos de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.	48

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade
SM – Síndrome Metabólica
DM – Diabetes Mellitus
DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1
DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
RI – Resistência à Insulina
EG – Esvaziamento Gástrico
GC – Glicocorticoides
HPA – Eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal
HLC – Hormônio Liberador de Corticotropina
ACTH – Hormônio Adrenocorticotrópico
RG – receptor de glicocorticoides
11- β HSD1 – 11- β -Hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 1
11- β HSD2 – 11- β -Hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2
Dexa – Dexametasona
ATP – Adenosina trifosfato
ADP – Adenosina difosfato
PKA – Proteína quinase A
PKC – Proteína quinase C
GLUT2 – Transportador de glicose 2
GK – Glicokinase
SGK – Quinase ativada por soro e por glicocorticoides
AC - Adenilpciclase
Ach - Acetilcolina
cAMP – Adenosina monofosfato cíclica
DAG – Diacilglicerol
G6P – Glicose-6-fosfatase
Gi – Proteína G
HK – Hexoquinase
IP3 – Fosfatidil inositol trifosfato
Kv1-5 – Canal de potássio dependente de voltagem
PIP2 – Fosfatidilinositol bifosfato

PLC – Fosfolipase C
IL-1 β – Interleucina 1 β
IL-6 – Interleucina 6
TNF – α – Fator de Necrose Tumoral – α
CNA – Comprimento Naso-anal
IMC – Índice de Massa Corporal
TEGP – Taxa Específica de Ganho de Peso
IE – Ingestão Energética
EA – Eficiência Alimentar
IVA – Ingestão Alimentar Voluntária
TTGip – Teste de Tolerância à Glicose via intraperitoneal
TTlip – Teste de Tolerância à Insulina via intraperitoneal
NaOH – Hidróxido de Sódio
TCA – Ácido tricloroacético
BIS – Bioimpedância por espectroscopia
ACT – Água Corporal Total
LEC – Líquido Extracelular
LIC – Líquido Intracelular
MLG – Massa Livre de Gordura
MG – Massa Gorda
EDL – Músculo extensor longo dos dedos
AUC – Área sob a Curva
KITT – Constante de decaimento da glicose

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	2
2	REVISÃO DE LITERATURA	5
2.1	Diabetes, resistência à insulina e hiperglicemia	5
2.2	Hiperglicemia e trato gastrointestinal	6
2.3	Glicocorticoides	10
2.4	Exercício físico, glicocorticoides e trato gastrointestinal	14
3	OBJETIVOS	18
3.1	Geral	18
3.2	Específicos	18
4	METODOLOGIA	19
4.1	Animais	19
4.2	Parâmetros murinométricos	19
4.3	Consumo alimentar	20
4.4	Tratamento com Dexametasona	21
4.5	Teste de tolerância à Glicose via intraperitoneal (TTGip)	21
4.6	Teste de Tolerância à Insulina via intraperitoneal (TTlip)	22
4.7	Esvaziamento Gástrico de Líquidos	22
4.8	Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância	24
4.9	Protocolo de Exercício	25
4.10	Coleta de tecidos	27
4.11	Dosagem de citocinas	27
4.12	Análise estatística	28
5	RESULTADOS	29
5.1	Tratamento com dexametasona	29
5.2	Efeito do tratamento com dexametasona associado ao exercício com 0% ou 5% de sobrecarga.	37
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÕES	63
	REFERÊNCIAS	64
	ANEXO	81
	APÊNDICE	83

1 Introdução

As doenças metabólicas são caracterizadas por uma série de alterações clínicas, tendo como características elevação dos níveis de triglicérides, redução do HDL-colesterol, aumento da pressão arterial, tolerância à glicose diminuída, desenvolvimento de resistência à insulina (OLOYEDE, et al., 2014). Essas alterações são características de doenças como diabetes, obesidade, dislipidemias, hipertensão e o agrupamento dessas patologias é conhecido como Síndrome Metabólica (SM) (EBRAHIMI, et al, 2009; BAE, et al, 2015; SASASE, et al, 2013; SASASE, et al, 2015).

Diversos estudos (ROSENSON, REASNER, 2004; KAUTZKY-WILLER, HANDISURYA, 2009; BAE, et al, 2013; KASTORINI, et al, 2015; KAZAMI-BAJESTANI, et al, 2017) vêm relatando o crescente aumento da prevalência de doenças metabólicas em todo o mundo, tendo como fatores de predisposição idade, perfil socioeconômico, alterações na alimentação e o sedentarismo.

Dentre essas doenças podemos citar o diabetes, que vem tendo grande destaque em virtude de sua crescente incidência desde 1980, que alguns estudiosos já consideram com proporções endêmicas, estimando-se uma prevalência de 592 milhões de pessoas em 2035 (KAHN, 2003; KORISH, 2014). O diabetes mellitus (DM) caracteriza-se pela instalação do quadro de resistência à insulina, estado este no qual a insulina reduz sua capacidade de mediar a homeostase glicêmica em órgãos-alvo (músculo esquelético, tecido adiposo e fígado) levando a alterações na homeostase glicêmica (JIANG, et al, 2014; KARALLIEDDE, GNUDI, 2016).

Cerca de 75% dos indivíduos diabéticos, associados ao quadro de resistência à insulina, apresentam diversas queixas relacionadas ao trato gastrointestinal, apresentando sintomas como náuseas, plenitude pós-prandial, vômito, distensão abdominal, disfagia, diarreia, entre outros (DICKMAN, et al, 2013). Wolosin e Edelman (2000) associam o surgimento desses sintomas à desordens metabólicas no controle da hiperglicemia aguda ou crônica, ou à disfunções neuronais do sistema nervoso entérico, que podem levar à alterações na motilidade, secreção e absorção a nível intestinal.

As abordagens terapêuticas no DM têm como foco essencial a regulação dos níveis de glicose e melhoria ou manutenção da qualidade de vida dos indivíduos. O

tratamento envolve medidas farmacológicas (hipoglicemiantes e prócinéticos, por exemplo) e não-farmacológicas (dieta, atividade física) (BERNSTEIN, 2000).

A adoção da prática regular de exercício físico nos últimos anos tem sofrido grandes avanços, onde cada vez mais programas voltados para a qualidade de vida, adotando como alvo principal a realização de exercício físico orientado, tendo sido associada ainda à melhoria do controle de peso corporal, bem como de suas eventuais repercussões fisiológicas sistêmicas, as quais são pontos convergentes dos estudos que buscam entender como as adaptações promovidas pelo exercício, podem ser empregadas como terapia não farmacológica das doenças crônicas não transmissíveis, como o diabetes (DIPIETRO, 1995; GOLUBIC, et al., 2013).

A realização de exercício físico de forma regular é útil na prevenção e tratamento de distúrbios metabólicos, como a resistência à insulina em indivíduos diabéticos, sendo demonstrado que o exercício promove o aumento na liberação de insulina na presença do quadro de hiperglicemia, sugerindo que o exercício físico pode exercer efeitos diretos no funcionamento do pâncreas (DELA, et al., 2004, GHIASI, et al., 2015).

Sabe-se ainda que tais práticas também podem afetar o sistema gastrointestinal, pois durante a realização de exercícios físicos ocorre a redistribuição do volume sanguíneo em direções aos órgãos e sistemas de maiores necessidades metabólicas, limitando o fluxo sanguíneo em outros sistemas/órgãos, podendo com isso promover situações isquêmicas com diminuição do aporte sanguíneo esplâncnico, aos quais podem ser atribuídos o surgimento de sinais e sintomas gastrointestinais indesejáveis como náuseas, vômitos, sangue nas fezes, azia, câibras e diarreia (QAMAR, READ, 1987, BROUNS et al., 1993; CASEY, MISTRY, MACKNIGHT, 2005).

Segundo Peters et al. (2001), tais queixas gastrointestinais podem estar relacionados a diversos fatores, tais como sedentarismo, idade, sexo e hábitos alimentares, embora ainda sejam desconhecidos os mecanismos envolvidos nestes fenômenos. Ainda de acordo com Peters, et al. (2002), a prática de exercícios físicos prolongados resulta em sintomas gastrointestinais e interrupção da motilidade gástrica pós-prandial, fato esse dependente do tipo de alimento e tipo de exercício.

Modelos experimentais têm sido propostos para o estudo das doenças metabólicas e sua relação com o exercício físico (MOSES, 1990; DE OLIVEIRA, BURINI, 2009; GHIASI, et al. 2015, DA SILVA, et al., 2016), dentre eles, podemos

destacar a indução de diabetes pela injeção de estreptozotocina o qual induz um quadro de resistência à insulina e que se presta para estudos pré-clínicos (HALL, et al., 2013; MOLANOURI SHAMSI, et al. 2014). Além deste modelo, outro protocolo muito utilizado para a indução a resistência a insulina é o tratamento crônico de dexametasona na dose de 1mg/kg, tanto por 5 dias quanto por 10 dias (RAFACHO, et al., 2008; NICASTRO, et al., 2012; BEAUDRY & RIDDELL, 2012), já tendo sido demonstrado que o treinamento aeróbio realizado por um período de 60 dias é capaz de minimizar os efeitos da hiperglicemia induzida por dexametasona (DIONÍSIO, et al., 2014).

Nesse contexto é de extrema importância o entendimento de como o sistema neuroendócrino e a dexametasona podem modular a atividade gastrointestinal e como esses sistemas se interligam durante a realização de exercícios físicos, a fim de, proporcionar uma melhor compreensão dos possíveis sinais e sintomas gastrointestinais relatados por atletas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes, resistência à insulina e hiperglicemia

A prevalência mundial de indivíduos diabéticos, em especial do tipo 2, vêm aumentando em virtude de diversos fatores: estilo de vida, obesidade, dietas com alto valor energético e sedentarismo (ARSHADI, et al., 2015), tendo nos últimos anos tomado proporções endêmicas.

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, 2015), 415 milhões de adultos em todo o mundo têm diabetes, e estima-se que em 2040 cerca de 642 milhões de indivíduos serão diabéticos. Além disso, 318 milhões de pessoas apresentarão risco de desenvolvimento da doença no futuro, em virtude de já apresentarem quadro instalado de intolerância à glicose.

O diabetes mellitus (DM) é uma associação de distúrbios metabólicos caracterizados pela instalação de um quadro de hiperglicemia e alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras que surgem quando o organismo não consegue produzir insulina em quantidades suficientes (DM1) ou quando não consegue utilizar esse hormônio (DM2) (DE MOURA, et al., 2012). Essa ação prejudicada da insulina ocorre em razão da redução da sua responsividade e da sensibilidade (ARSHADI, et al., 2015; HAGHANI, BAKHTIYARI, MOHAMMADPOUR, 2015; KAUL, APOSTOLOPOULOU, RODEN, 2015).

Hojlund (2014) define a resistência à insulina (RI) como uma resposta biológica prejudicada à ação endógena e/ou exógena da insulina, estado este no qual a insulina tem reduzida sua capacidade de mediar a homeostase glicêmica, que a longo prazo pode ser associada a disfunção e danos em diversos órgãos (rins, coração, vasos sanguíneos, por exemplo) (HAGHANI, BAKHTIYARI, MOHAMMADPOUR, 2015) e mecanismos (aumento da lipólise, deficiência ou resistências de incretinas no trato gastrointestinal, hiperglucagonemia, entre outros) (DE LEMOS, et al., 2011).

A hiperglicemia observada nos indivíduos diabéticos é responsável por promover a disfunção das células β pancreáticas, com consequente redução da massa dessas células. A exposição prolongada a elevados níveis de glicose na corrente sanguínea desencadeia efeitos tóxicos no organismo levando, por exemplo, a danos no endotélio vascular, capilares da retina e células mesangiais renais (CAMPOS, 2012).

Um dos reguladores da concentração de glicose plasmática no organismo é a insulina, hormônio anabólico que age como regulador primário da homeostase glicêmica. Diversos hormônios como glucagon, epinefrina, hormônio do crescimento, cortisol estão envolvidos nesse mecanismo regulatório, atuando na defesa do corpo contra os efeitos deletério da hiperglicemia (COBELLI, et al., 2009).

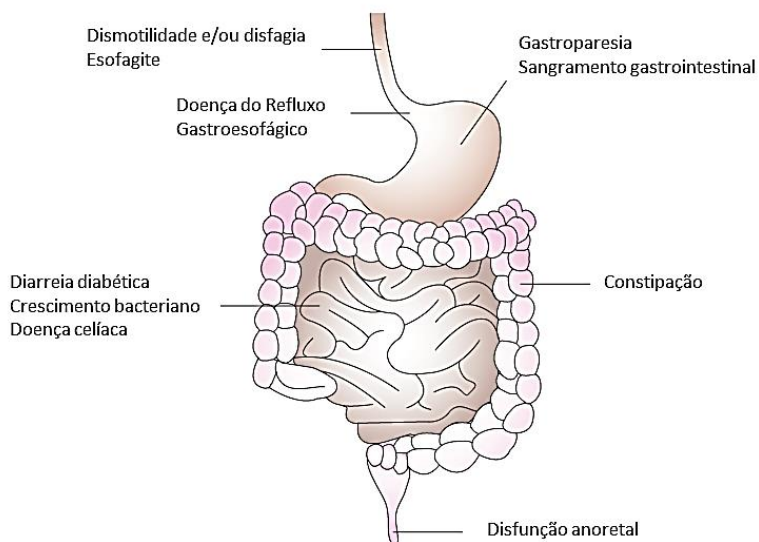
O controle glicose – insulina ocorre através de uma interação de sinais, referidos como sensibilidade à insulina e responsividade das células β (COBELLI, et al., 2009). A degradação desse sistema leva ao desenvolvimento de pré-diabetes, já que no quadro de hiperglicemia ocorre uma redução da captação de glicose uma vez estimulada pela insulina, levando à instalação da resistência à insulina nesses indivíduos (VUORINEN-MARKKOLA, KOIVISTO, YKI-JARVINEN, 1992; VARGHESE et al., 2016).

A regulação das alterações na homeostase glicêmica é controlada por vias de sinalização opostas: os processos anabólicos são ativados pela ação da insulina, enquanto que os processos catabólicos são ativados pelo glucagon e por hormônios do estresse (catecolaminas e cortisol) (ODEGAARD, CHAWLA, 2013). O efeito da insulina é baseado na capacidade das células β pancreáticas em produzir insulina em resposta ao aumento dos níveis de glicose no sangue (SCHWARTSBURD, 2016).

2.2 Hiperglicemia e trato gastrointestinal

A maioria das complicações que surgem no trato gastrointestinal em decorrência do diabetes ainda não foram completamente elucidada (MONTGOMERY, 1999). Os problemas incluem, entre outros sintomas, náuseas, plenitude pós-prandial, vômito, distensão abdominal, disfagia, gastroparesia e diarreia (**Figura 01**) (KRISHNAN, et al., 2013; DICKMAN, et al, 2013).

Figura 01 – Complicações gastrointestinais associadas ao diabetes.



Fonte: Traduzido de: SELLIN & CHANG, *Gastroenterology & Hepatology*, 2008.

Wolosin e Edelman (2000) associam o surgimento desses sintomas às desordens metabólicas no controle da hiperglicemia aguda ou crônica resultando em disfunções neuronais do sistema nervoso entérico, que podem levar a alterações na motilidade, secreção e absorção a nível intestinal, ou ainda a uma inibição da atividade nervosa vagal, que pode desencadear o surgimento desses sintomas de forma aguda (TAKAHASHI, et al., 2003).

Entre as desordens metabólicas envolvidas na patogênese dos sintomas gastrointestinais, a dispepsia e a gastroparesia têm sido foco de muitos estudos com diabéticos (BERNSTAIN, 2000; WOLOSIN, EDELMAN, 2000; TACK, 2009). A dispepsia tem como sintomas característicos a plenitude pós-prandial, saciedade antecipada, dor epigástrica e queimação, sem nenhuma causa orgânica identificável (TACK, et al, 2006; FRIESEN, et al, 2008).

Já a gastroparesia é uma condição clínica, de causas variadas, na qual ocorre o retardo do esvaziamento gástrico sem a presença de obstruções mecânicas, sendo frequentemente diagnosticado em pacientes diabéticos (**Tabela 1**) (FELDMAN, SCHILLER, 1983; BERNSTEIN, 2000; CAMILLERI, 2007). Entre as principais características da gastroparesia são observados náusea, vômito, inchaço, dificuldade de absorção de fármacos e nutrientes (PHILLIPS, et al, 2014; KHOO, et al, 2010).

Tabela 01 – Causas da gastroparesia funcional e do aceleração do esvaziamento gástrico.

Retardo do esvaziamento gástrico

Drogas: ex.: morfina, anticolinérgicos, levodopa, agonistas β -adrenérgicos, L-dopa
 Pós-operatório do íleo
 Gastroenterites virais
 Anormalidades eletrolíticas – hipercalemia, hiperglicemia

Estase gástrica crônica

Diabetes mellitus
 Idiopáticas
 Pós-operatório
 Refluxo gastroesofágico
 Esclerose sistêmica progressiva
 Pseudo-obstrução intestinal crônica idiopática
 Miotonia distrófica
 Dermatomiosite
 Distrofia muscular de Duchenne's
 Amiloidose
 Degeneração autonômica idiopática
 Lesão na medula espinhal
 Tumor associado
 Anorexia nervosa e bulimia nervosa
 Hipotireoidismo
 Doenças do sistema nervoso central – lesão no tronco cerebral, Parkinson

Causas de aceleração do esvaziamento gástrico

Pós-operatório
 Síndrome de Zollinger-Ellison
 Úlcera duodenal

Fonte: Traduzido de HOROWITZ & DENT, Baillière's Clinical Gastroenterology (1991).

O esvaziamento gástrico exige uma integração da atividade motora do estômago e intestino delgado proximal, controlado por ondas elétricas produzidas pelas células intersticiais de Cajal (HOROWITZ, DENT, 1991; MARATHE, et al., 2013). O estômago proximal se relaxa para acomodar a refeição consumida, o antro inicia o processo de trituração e mistura das moléculas sólidas da refeição em partículas menores, enquanto o piloro regula o tamanho das partículas que saem do estômago, e o intestino delgado é responsável pela regulação do esvaziamento gástrico e da liberação de hormônios e peptídeos liberados ao longo do processo de digestão (KASHYAP & FARRUGIA, 2010).

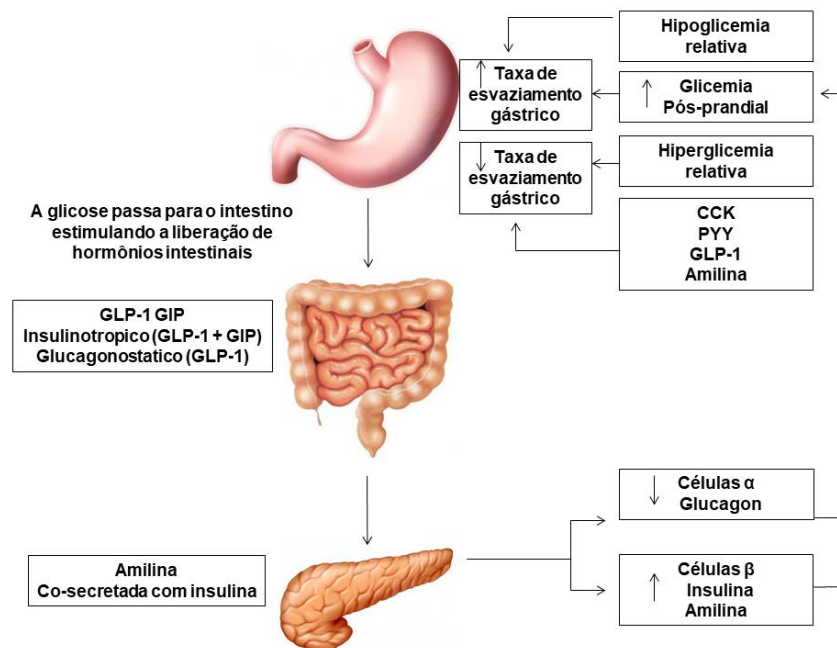
Em indivíduos com Diabetes Mellitus, o esvaziamento gástrico é um ponto chave para a homeostase da glicose sanguínea, (KHOO, et al, 2010). Assim, um quadro de glicose > 270mg/dL é considerado hiperglicemia, provocando assim um retardo no esvaziamento de sólidos e líquidos em diabéticos e a hipoglicemia induzida pela insulina é responsável pelo aceleração do esvaziamento gástrico, atuando como um mecanismo contra regulatório por aumentar a distribuição de nutrientes para o intestino delgado (FRASER, et al, 1990; SCHVARCZ, et al, 1997; PHILLIPS, et al, 2014).

O aumento agudo na concentração de glicose plasmática é responsável pela diminuição do tônus do fundo do estômago, da contratilidade da porção medial e distal do estômago, e altera a atividade contrátil do intestino delgado (THUMSHIRN, BRUNINGA, CAMILLERI, 1997). Tendo sido demonstrado ainda que a hiperglicemia estimula a contração do piloro e inibe a do antro, resultando assim no retardo do esvaziamento gástrico (JONES, et al., 2001; KASHYAP, FARRUGIA, 2010).

Assim, como a concentração de glicose sanguínea influencia o esvaziamento gástrico, alterações no tempo de esvaziamento gástrico também provocam alterações na homeostase glicêmica. A taxa de retenção gástrica é o principal determinante da resposta glicêmica pós-prandial tanto em indivíduos saudáveis quanto em diabéticos, sendo que em diabéticos o retardo do EG provoca hipoglicemia pós-prandial em pessoas tratadas com insulina (RABINE & BARNETT, 2001; LYSI, et al., 2006).

Os mecanismos envolvidos nos efeitos do quadro de hiperglicemia ou de hipoglicemia envolvem ainda uma série de fatores intrínsecos que incluem a secreção de insulina e glucagon e captação periférica e hepática de glicose, influenciando de taxa de esvaziamento gástrico (**Figura 02**).

Figura 02 – Relação esvaziamento gástrico e glicemia



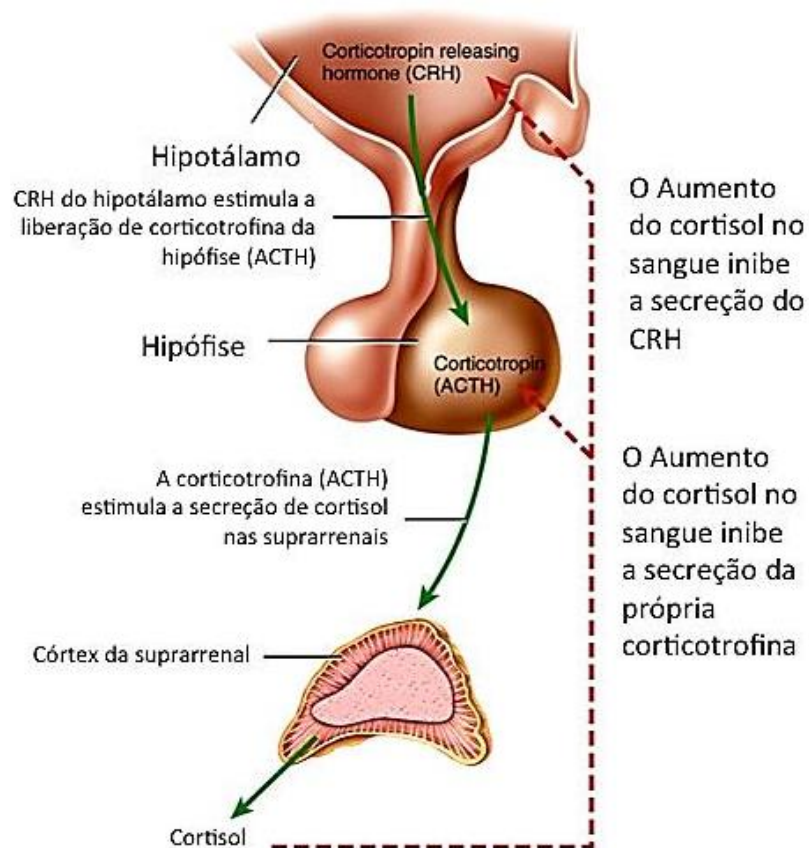
Fonte: Traduzido de: PHILLIPS, et al., *Endocrinology*, 2014.

2.3 Glicocorticoides

Os glicocorticoides (GC) são hormônios sintetizados pelo córtex das glândulas adrenais, com liberação regulada pelo eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). A atividade do eixo HPA é regulada pelo hormônio liberador de corticotropina (HLC) no hipotálamo, que por sua vez é responsável pela estimulação da liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela pituitária, que age estimulando a secreção de GC pelo cortex adrenal em humanos (cortisol) e em roedores (corticosterona) (JURUENA, CLEARE, PARIANTE, 2004; BAID, NIEMAN, 2006).

O excesso de GC exógenos pode suprimir o eixo HPA via *feedback* negativo no hipotálamo e nas glândulas adrenais, levando à instalação de insuficiência adrenal clínica, cujos sintomas incluem desidratação, redução do apetite e perda de peso (**Figura 03**) (BARNES, et al., 2006).

Figura 03 – Mecanismo de Ação Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.



Fonte: BALLONE, 2015. Disponível em: www.psiqueweb.med.br

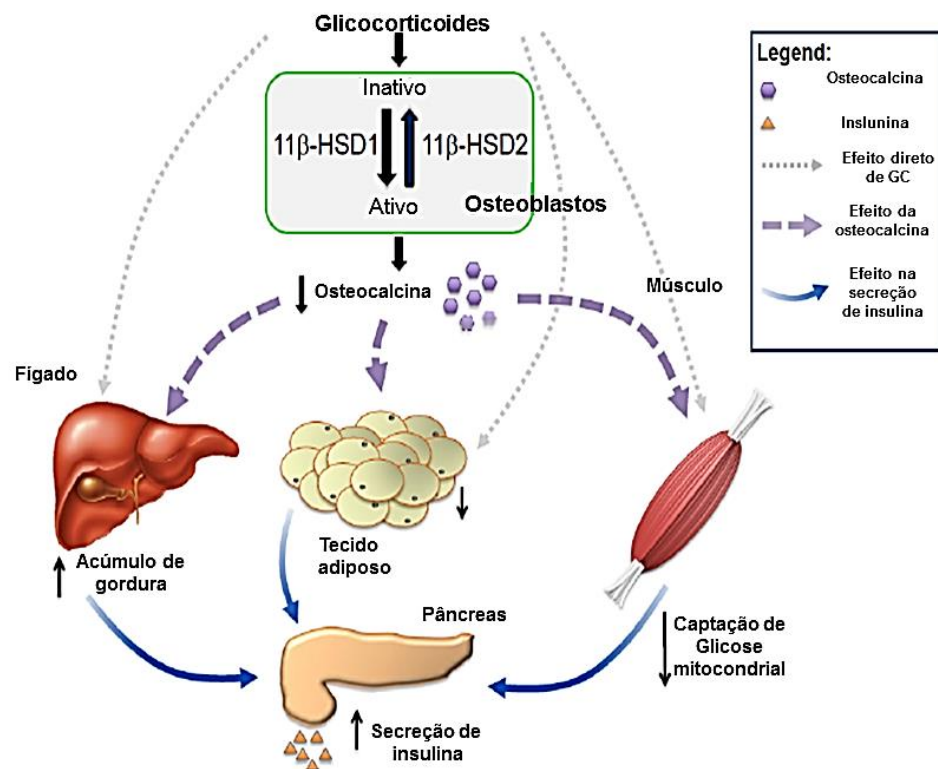
Os GC exercem efeitos em diferentes sistemas fisiológicos, tais como regulação do balanço de “sal e água”, pressão sanguínea, função imune e metabolismo (DELAUNAY, et al., 1997). Agindo sobre receptores específicos presentes em diferentes tecidos levando-os à ativação da sinalização intracelular que intermedeiam os efeitos desses hormônios (BURÈN, et al., 2002; FARIA, LONGUI, 2006). A manutenção dos níveis normais de GC são importantes para a regulação da homeostase glicêmica e do metabolismo. No estado de jejum, os níveis normais de GC estimulam diferentes processos fisiológicos tendo em vista a manutenção da normoglicemia (CHOI, et al., 2006; RAFACHO et al., 2014a).

O aumento dos níveis circulantes de GC podem causar resistência insulínica periférica e cerebral, que por sua vez induzem a hiperinsulinemia no intuito de normalizar os níveis de glicose no sangue. Esse aumento pode ser causado devido a condições fisiológicas de estresse, obesidade, hipertrofia das adrenais, desordens obsessivas-compulsivas, anorexia nervosa ou tratamento com GC exógeno (dexametasona, por exemplo) (JURUENA, CLEARE, PARIANTE, 2004; CHRUVATTIL, et al., 2016).

Os efeitos desses hormônios são mediados, a nível molecular, pelo receptor de glicocorticoides (RG) no núcleo das células de tecidos específicos. A conversão da forma inativa (cortisona/11-dehydrocortisona) para a forma ativa (cortisol/corticosterona) em humanos/roedores é realizada pela enzima 11- β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 1 (11- β HSD1), localizada na superfície luminal do retículo endoplasmático, enquanto que a 11- β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 2 (11- β HSD2) realiza o caminho inverso, convertendo o hormônio da forma ativa para a inativa (HARDY, et al., 2006, KAUR, et al., 2010).

A expressão de 11- β HSD1 ocorre primeiramente nos em tecidos ricos em RG (fígado, adipócitos, rins e cérebro), nos quais as enzimas agem para aumentar os níveis de GC ativos, enquanto que a de 11- β HSD2 ocorre nas glândulas salivares e rins, atuando assim como reguladores desse hormônio. A ação dessas enzimas serve como controle das ações dos GC (**Figura 04**) (CAMPBELL, et al., 2009; SWALI, et al., 2008).

Figura 04 – Visão geral sobre a ação dos glicocorticoides.



Legenda: Os glicocorticoides são interconvertidos entre formas inativas e ativas no citoplasma das células alvo pelas enzimas 11-β-hidroxisteróide desidrogenase tipos 1 e 2 (11-β-HSD1 e 11-β-HSD2). Os glicocorticoides ativos, quando ligados aos receptores de glicocorticoides (GR), podem se ligar diretamente aos elementos responsivos para alterar a expressão gênica. Alternativamente, o GR ligado a glicocorticoides pode interferir com a sinalização de vias pro-inflamatórias como o factor nuclear kappa-B (NF-κB) ou a proteína ativadora 1 (AP-1).

Fonte: Traduzido de: COOPER, SEIBEL, ZHOU, *Bone*, 2015.

Os GC sintéticos, tais como a dexametasona, têm ampla utilização na prática clínica e experimental em virtude dos efeitos anti-inflamatórios, antialérgicos e imunossupressores que exercem (PINHEIRO, et al., 2009).

A dexametasona (Dexa) é um glicocorticoide (GC) sintético de ampla utilização na prática clínica cuja utilização pode induzir alterações na homeostase glicêmica e energética dos indivíduos, atuando através da redução da captação de glicose pelos tecidos periféricos e aumento da produção e liberação de glicose hepática (RAFACHO, et al, 2008; PARK, et al, 2005; BAREL, et al, 2010; BATTISTON, et al, 2016).

A dexametasona têm sido utilizada em diversos estudos experimentais com modelos animais (RAFACHO, et al., 2008; NOVELLI, et al., 2008; NICASTRO, et al.,

2012; NUNES, et al., 2013) tendo sido observado o desenvolvimento uma série de efeitos adversos, tais como resistência insulínica periférica, intolerância à glicose, atrofia muscular, podendo levar ao desenvolvimento de diabetes, dislipidemias e hipertensão arterial (MINET-QUINARD, et al., 2000; ONG, et al., 2009; VAN RAALTE, et al., 2013).

O uso de dexametasona exerce função importante sobre a homeostase glicêmica, tendo em vista que, devido seus efeitos sobre o metabolismo da glicose, lipídeos e proteínas, apresentam efeitos diabetogênicos por aumento da resistência à insulina, redução na captação de glicose pelos tecidos periféricos e elevação na gliconeogênese hepática, de maneira dose-dependente (RAFACHO et al., 2008; SCHACKE, DOCKE, ASADULLAH, 2002).

Tratamentos de longa duração induzem a resistência à insulina por redução da habilidade da insulina em suprimir a produção de glicose endógena, enquanto que curtos períodos de tratamento estão associados com prejuízos na liberação de insulina, especulando-se assim que a dexametasona exerce efeito inibitório sobre o funcionamento células β pancreáticas de maneira dose-dependente (VAN RAALT, OUWENS, DIAMANT, 2009).

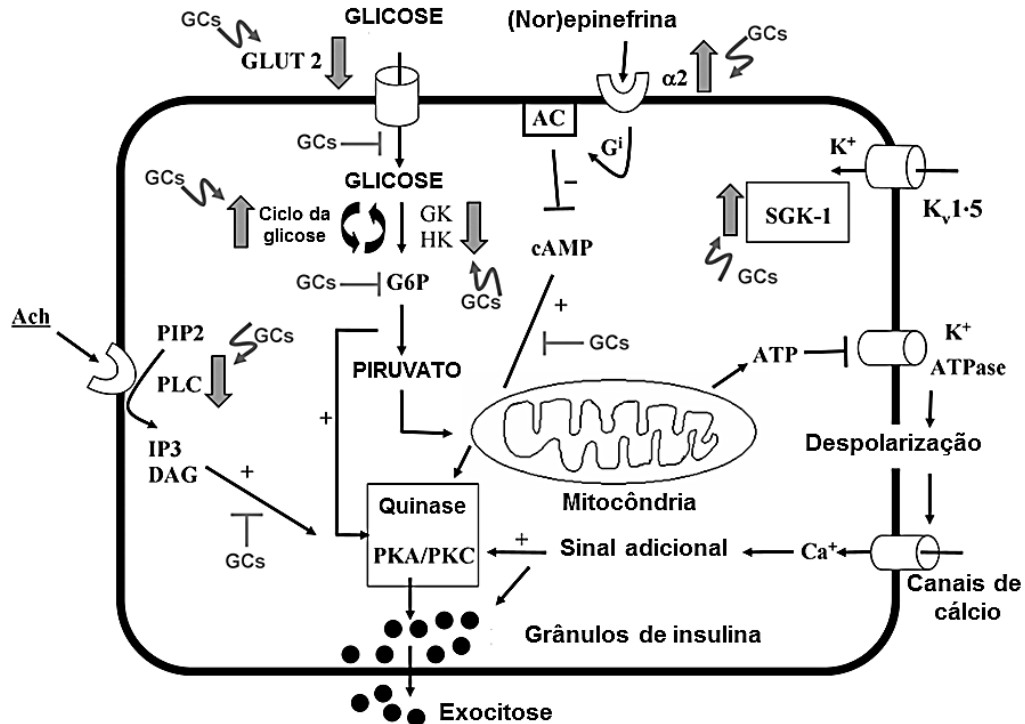
A captação e oxidação da glicose nas mitocôndrias das células β provoca o aumento na taxa adenosina trifosfato (ATP) / adenosina difosfato (ADP), fechando assim os canais de potássio dependentes de ATP, despolarizando a membrana plasmática, aumentando as concentrações citoplasmáticas de cálcio e levando à exocitose de grânulos contendo insulina. Este fluxo de cálcio ativa diversas vias de sinalização, incluindo a da proteína quinase A (PKA) e C (PKC), responsáveis pelo aumento da secreção de insulina (NESHER, et al, 2002; OGAWA, et al., 1992).

Já foi demonstrado também que a dexametasona prejudica o metabolismo da glicose reduzindo a expressão do transportador de glicose 2 (GLUT2) e de glicocinase (GK) nas células β , e por por melhorar a atividade da glicose-6-fosfato (GREMLICH, RODUIT, THORENS, 1997). A dexametasona pode, por esses mecanismos, reduzir a captação de glicose e sua fosforilação, além de diminuir a síntese de ATP e o influxo de cálcio (**Figura 05**) (VAN RAALT, OUWENS, DIAMANT, 2009).

O tratamento com dexametasona tem demonstrado ainda ser responsável pela repolarização dos canais de potássio por regulação positiva de canais de íons de K_v, através da ativação da quinase ativada por soro e por glicocorticoides (SGK).

Essa repolarização pode limitar o influxo de cálcio e secreção de insulina, podendo inibir as etapas subsequentes na via de secreção de insulina (ZAWALICH, et al., 2006).

Figura 05 – Processo de secreção de insulina nas células β pancreáticas e modelos propostos de interferência pelos glicocorticoides.



Legenda: Os GCs induzem a disfunção das células beta através da inibição de várias vias. Mais notavelmente, os GCs prejudicam a captação e oxidação da glicose das células beta, diminuem a ativação das proteínas quinase A e C e reduzem os fluxos de cálcio ao permitir a repolarização das correntes de potássio. Abreviações: AC, Adenil- ciclase; Ach, acetilcolina; ATP, adenosina trifosfato; cAMP, adenosina monofosfato ciclica; DAG, diacilglicerol; G6P, glicose-6-fosfatase; Gi, Proteína G; GC, glicocorticoides; GK, glicocinase; GLUT2, transportados de glicose - 2; HK, hexoquinase; IP3, inositol trifosfato; K_v1.5, Canal de K dependente de voltagem; PIP2, fosfatidilinositol bifosfato; PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C; PLC, fosfolipase C; SGK-1, quinase ativada por soro e por glicocorticoides

Fonte: Traduzido de: Van Raelt, Ouwen, Diamant, *Eur J Clin Invest*, 2009.

2.4. Exercício físico, glicocorticoides e trato gastrointestinal

Já é bem descrito na literatura evidências dos benefícios da prática regular de exercício físico na melhoria da qualidade de vida de indivíduos (BALDUCCI, et al, 2012; RYNDERS, WELTMAN, 2014; ZANUSO, et al, 2009). Além disso, o exercício físico é responsável ainda por adaptações e repercussões em diferentes sistemas

fisiológicos, como o neuromuscular (FOLLAND, et al, 2007; CORMIE, et al, 2011) e o cardiovascular (WEINER, et al, 2012; LAUGHLIN, et al, 2012).

A prática de exercício físico promove ajustes fisiológicos sejam eles no sistema neuromuscular (GABRIEL, et al., 2006), cardiovascular (PERRINO, et al., 2011), respiratório (McKENZIE, 2012), endócrino (CADORE, et al., 2008) ou até mesmo no trato gastrointestinal (**Tabela 02**) (GRITTI, et al., 2000).

Tabela 02 – alterações fisiológicas e fisiopatológicas no trato gastrointestinal durante o exercício físico.

	Mudanças fisiológicas	Mudanças fisiopatológicas
Fluxo sanguíneo esplâncnico (FSE)	Redução de 80% dos níveis basais; Agravado pela baixa idade, intensidade do exercício, duração do exercício, desidratação, temperature ambiental elevada; Neutralizado pela ingestão de comida/fluidos.	Isquemia gastrointestinal , se o FSE for > 50%; Danos na mucosa, mal absorção dos nutrientes, sangramento gastrointestinal, função da barreira intestinal prejudicada e aumento da permeabilidade; Dismotilidade? Danos na reperusão: danos na mucosa e translocação bacteriana.
Motilidade gastrointestinal, primária ou sencundária à insquemia gastrointestinal	Diminuição da atividade peristáltica esophageal e redução do tônus do esfíncter esophageal; Interrupção da motilidade antroduodenal; Intestino delgado e colón: sem efeitos consistentes.	Diminuição do <i>clearance</i> esophageal e retardo do esvaziamento gástrico, levando arrotos, refluxo, nausea e vômitos; Diarreia?
Secreção e absorção gastrointestinal	Secreção gastrointestinal provavelmente não afetada; Absorção de água intacta; Absorção de carboidratos limitada.	Diarreia osmótica durante sobrecarga de carboidratos ou fluidos hipertônicos.

Fonte: Traduzido de: STEEGE & KOLKMAN, *Aliment Pharmacol Ther*, 2012.

O efeito que o exercício físico exerce sobre o corpo depende das características que a atividade escolhida possui: aeróbio ou anaeróbio, intensidade do exercício, duração aguda ou crônica. O exercício físico aeróbio é caracterizado como sendo uma atividade que possui como fonte energética o sistema oxidativo para produção de ATP (SILVA, 2012), utilizando exercícios de longa duração,

contínuos e de baixa a moderada intensidade, tais como maratonas de atletismo, travessias aquáticas. Estimula o funcionamento dos sistemas cardiovascular e respiratório (GASTIN, 2001; CAPUTO, et al., 2009).

Já o exercício físico anaeróbio não usa o oxigênio como fonte principal de energia, e sim o sistema de fosfagênio, sendo recrutado em exercícios de curta duração e alta intensidade, como nas provas de velocidade da natação (50m e 100m, por exemplo) e de atletismo (100m, por exemplo) (ARTIOLI, et al., 2012; SILVA, 2012).

O exercício físico realizado de forma regular é responsável pela melhoria na homeostase glicêmica, aumento na massa muscular, troca do tipo de fibra muscular recrutada, biogênese mitocondrial, modificações nas proteínas responsáveis pela captação e oxidação da glicose e ácidos graxos (HAWLEY, LESSARD, 2008; EGAN, ZIERATH, 2013; BÖHM, et al, 2016). Nos tecidos adiposos, os benefícios do exercício físico estão relacionados à redução de gordura, alterações benéficas na composição da gordura, alteração da função mitocondrial e respostas secretórias (GOEDECK, MICKLESFIEL, 2014; PARK, MYERS, VIEIRA-POTTER, 2014).

A utilização de modelos animais em programas de treinamento tem sido muito utilizada por ser uma ferramenta importante na relação exercício físico x sistemas fisiológicos, tendo em vista que suas respostas são semelhantes às encontradas em seres humanos, o que auxilia no entendimento e controle das respostas fisiológicas obtidas frente a diferentes protocolos e intervenções (ARAUJO, et al, 2010; MANCHADO, et al 2005; VOLTARELLI, et al, 2002).

Outra questão importante relacionada ao exercício físico diz respeito aos vários tipos de treinamento, que podem ser realizados de forma aguda ou crônica dependendo da finalidade. O exercício físico agudo é representado por atividades feitas muitas vezes com uma única sessão de treinamento a fim de identificar as repercussões imediatas de um determinado exercício físico. De acordo com Barrès, et al., (2012), a prática de exercício físico agudo é capaz de promover uma mudança na metilação do DNA da musculatura de humanos. Além disso, já é bem descrito que uma única sessão aguda de exercício pode ser eficaz na diminuição dos valores pressóricos de indivíduos hipertensos (KENNEY, et al., 1993; PESCATELLO, et al., 2004; DUJIC, et al., 2006; ROSSOW, et al., 2011).

Já o exercício físico crônico, possui como característica ser realizado ao longo de um determinado período de treinamento, variando em volume e intensidade de acordo como objetivo (TEZINI, et al., 2008; TEZINI, et al., 2009; SILVEIRA, et al., 2011).

Exercícios de várias intensidades têm demonstrado causar sintomas gastrointestinais (HALVORSEN, et al., 1984; HALVORSEN, et al., 1990). De acordo com Gil et al. (1998), cerca de 20 a 50% da população que praticam exercícios físicos de longa duração apresentam sintomas gastrointestinais durante a realização dos mesmos.

Esses sintomas podem ser divididos em sintomas gastrointestinais altos - vômitos, náuseas, queimação, refluxo gastresofágico e sintomas baixos - diarreia, dores abdominais, perda de apetite, sangramento nas fezes, aceleração dos movimentos intestinais e vontade de defecar (BUTCHER, 1993; SIMREN, 2002; VAN NIEUWENHOVEN, et al. 2004).

Vários modelos experimentais têm sido propostos para o estudo das doenças metabólicas, merecendo destaque estudos utilizando protocolos de indução de resistência à insulina por meio da administração de dexametasona (Decadron®) via intraperitoneal (NICASTRO, et al., 2012; RAFACHO, et al., 2008).

No trato gastrointestinal, os glicocorticoides são responsáveis por promover a secreção de ácidos gástricos, que podem levar ao aumento do risco do desenvolvimento de úlceras. Os GC também possuem potencial antiemético, sendo a dexametasona muito utilizada em pacientes com câncer, durante o período de quimioterapia, para prevenir vômito e náuseas (TANIHATA, et al, 2004; REICHARDT, et al, 2014; GOUNARIDES, et al., 2008).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar o efeito do exercício físico sobre a inibição do apetite e dismotilidade gástrica induzida pelo uso de dexametasona em ratos.

3.2 Específicos

- Investigar o efeito do exercício físico sobre a homeostase glicêmica em ratos tratados com dexametasona.
- Avaliar o apetite e os parâmetros murinométricos e nutricionais de ratos tratados com dexametasona e submetidos ou não a exercício físico.
- Investigar o papel das citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF α em ratos tratados com dexametasona e submetidos ou não a exercício físico.

4. METODOLOGIA

4.1 Animais

Foram utilizados ratos machos, linhagem *Wistar*, pesando entre 300 e 350g no início dos protocolos, provenientes do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Os animais foram mantidos no biotério do Departamento de Biofísica e Fisiologia da mesma instituição, com temperatura e umidade controladas, com ciclo claro/escuro de 12h, e com água e ração *ad libitum*, em gaiolas individuais (um rato por gaiola).

Todos os procedimentos foram realizados em conformidade com as normas éticas do Conselho Nacional de Experimentação Animal (CONCEA) e com aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA/UFPI), sob registro nº213/16.

4.2 Parâmetros murinométricos

Os ratos foram distribuídos nos grupos de acordo com seu peso corporal inicial, e este foi monitorado diariamente ao longo da execução dos protocolos.

O comprimento dos ratos (comprimento naso-anal - CNA) (Figura 05) foi determinado com os ratos anestesiados com uma mistura de (ketamina – 100mg/kg e xilazina – 10mg/kg, via intramuscular) ao final do período de tratamento com dexametasona. O peso corporal e o comprimento dos ratos foram utilizados na determinação dos seguintes parâmetros murinométricos, de acordo com o protocolo de Novelli, et al. (2007):

- Índice de massa corporal (IMC) = $\frac{\text{peso corporal (g)}}{\text{CNA}^2 (\text{cm}^2)}$
- Índice de Lee = $\frac{\sqrt[3]{\text{peso corporal (g)}}}{\text{CNA(cm)}}$
- Taxa específica do ganho de peso (TEGP)

$$\text{TEGP} = \frac{dM}{M} \times dt$$
, onde:
 - dM – peso corporal durante dt (dt = t2 – t1)
 - M – peso corporal do rato em t1

Figura 06 – Verificação do comprimento naso-anal (CNA).



Fonte: MUNIZ, 2011.

4.3 Consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por 10 dias, compreendendo os períodos de pré-tratamento e o de tratamento com dexametasona. Os ratos foram colocados em gaiolas individuais, e a monitoração diária do consumo de ração e de água, foi realizada entre as 9h e 10h. Cada rato recebeu 250mL de água filtrada e 40g de ração padrão em pellets (Presence Ratos e Camundongos® - Agribands Purina do Brasil LTDA) diariamente, sendo a sobra quantificada 24 horas após a oferta, avaliando assim, a ingestão diária determinada pela diferença simples entre o que foi ofertado e a sobra de ração e água (Macedo et al., 2014). A composição centesimal da ração utilizada está apresentada na **Tabela 03**.

Tabela 03 – Composição centesimal da ração padrão utilizada.

	100g	40g
Calorias (kcal/100g)	380,00	152,00
Carboidratos (g/100g)	63,00	25,20
Proteínas (g/100g)	23,00	9,20
Lipídios (g/100g)	4,00	1,60

Fonte: Silva, 2014.

Ao final do período experimental foi verificada a variação no consumo de ração (Δ consumo de ração) e de água (Δ consumo de água).

A partir do consumo alimentar de cada rato, realizou-se a avaliação dos seguintes parâmetros nutricionais (SANT'DINIZ, et al., 2005):

- Ingestão energética (IE – kcal/dia) = média do consumo de ração x energia metabolizável da dieta;
- Eficiência alimentar (EA - %) = (ganho de peso corporal médio x 100) / ingestão energética;
- Ingestão alimentar voluntária (IVA - %) = (média do consumo de ração (g) x 100) / peso corporal médio).

4.4 Tratamento com Dexametasona

Utilizamos no estudo Fosfato Dissódico de Dexametasona (Decadron®) para o estudo da motilidade gástrica, apetite, parâmetros murinométricos e nutricionais de acordo com o protocolo descrito por Rafacho et al (2008).

Os ratos foram distribuídos em quatro grupos experimentais de acordo com a concentração da droga a ser administrada, via intraperitoneal (ip): Dexametasona 0,1mg/kg de peso corporal (Dexa0,1); Dexametasona 0,5 mg/kg de peso corporal (Dexa0,5), Dexametasona 1,0 mg/kg de peso corporal (Dexa1,0) e grupo controle (SS), que recebeu solução salina (NaCl 0,9% - 1,0mL/kg de peso corporal). O volume administrado em cada animal foi proporcional ao seu peso corporal (0,1mL/100g peso corporal/5 dias), sendo o tratamento realizado diariamente entre as 9h e 10h da manhã.

4.5 Teste de Tolerância à Glicose via intraperitoneal (TTGip).

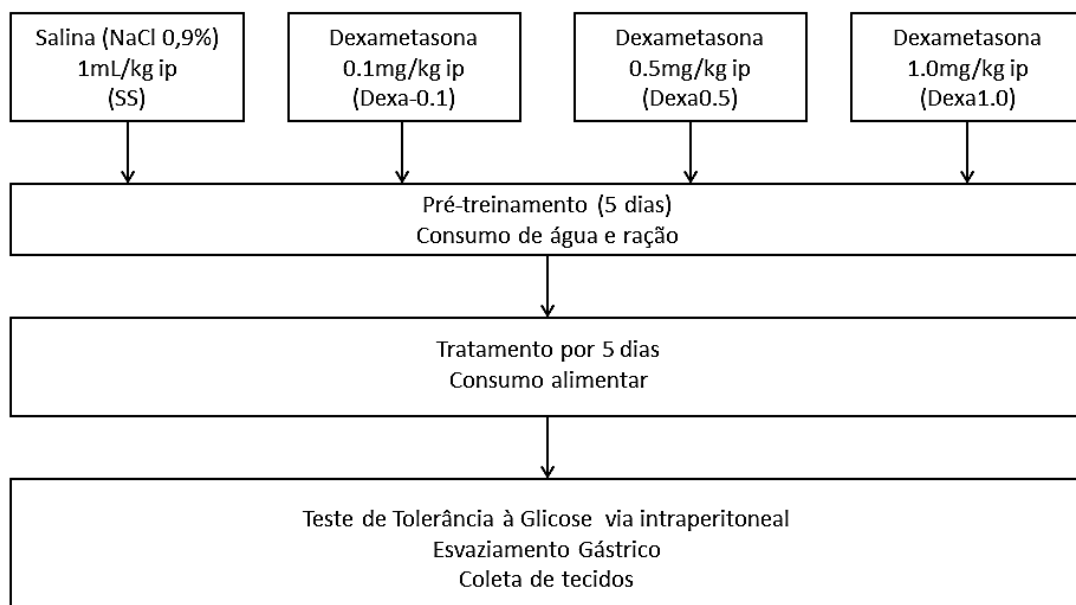
No 16º dia do protocolo experimental, após jejum de 12 horas, foram coletados 20µL de sangue da cauda do animal no tempo 0' (basal), e logo em seguida administrado glicose a 50% (2g/kg peso corporal, ip) em cada animal (RAFACHO et al, 2008). Após a administração da glicose foram coletadas amostras de sangues nos tempos: 15', 30', 60', 90' e 120'. Para a determinação da curva glicêmica utilizou-se a média das medidas de glicemia de cada grupo experimental, determinadas por fitas reativas e glicosímetro (Accu-chek Active, Roche®).

4.6 Teste de Tolerância à Insulina via intraperitoneal (TTlip)

No 16º dia do protocolo experimental, após jejum de 12 horas, foram coletados 20µL de sangue da cauda do animal no tempo 0' (basal), e logo em seguida administrado insulina recombinante humana (2UI/kg peso corporal, ip) em cada animal (RAFACHO et al, 2008). Após a administração da insulina foram coletadas amostras de sangues nos tempos: 5', 10', 15', 20', 25' e 30'. Para a determinação da curva utilizou-se a média das medidas de glicemia de cada grupo experimental, determinadas por fitas reativas e glicosímetro (Accu-chek Active, Roche®).

A constante de desaparecimento da glicose (KITT) foi calculada a partir do *slope* da regressão linear, obtido pela transformação logarítmica dos valores de glicose obtidos em todos os tempos do teste.

Figura 07 – Delineamento experimental do tratamento com Dexametasona.



Fonte: Elaborado pela autora, 2016.

4.7 Esvaziamento gástrico de líquidos

A determinação do esvaziamento gástrico foi realizada a partir da técnica de diluição de corante (vermelho fenol), descrita inicialmente por Reynell & Spray (1956) e adaptada por Silva, et al. (2014).

Inicialmente os ratos receberam, via sonda gástrica (gavagem), 1,5 mL de refeição teste (solução glicosada a 5% contendo vermelho fenol, 0,75 mg/mL). Após o período pós-prandial de 10 minutos, os animais foram sacrificados via *overdose* letal de anestésico (tiopental sódico – 100mg/kg, associado à lidocaína – 10mg/ml, via i.p.).

Realizou-se laparotomia mediana seguida de ligaduras obstrutivas no piloro e na cardia, para retirada do estômago e intestino delgado, que foram em seguida estendidos sobre a bancada para medição e divisão do intestino delgado em três segmentos: proximal (40%), medial (30%) e distal (30%).

O volume de cada segmento foi mensurado de forma indireta pelo deslocamento de líquidos observado após a colocação deles em uma proveta graduada contendo 100 mL de hidróxido de sódio (NaOH 0,1N). Em seguida, os segmentos passaram por processo de fragmentação e homogeneização, com auxílio de um liquidificador manual, sendo retirados 10 mL do sobrenadante para centrifugação (2800 rpm por 10 minutos). Após a centrifugação, foram coletados 5 mL do sobrenadante e acrescentados 500 µL de solução de ácido tricloroacético (TCA – 20%) para precipitação da proteínas teciduais, passando por nova centrifugação (2800 rpm por 20 minutos). Ao término deste procedimento, foram retirados 3 mL do sobrenadante e adicionados 4 mL de NaOH a 0,5N para a determinação final da absorvância das amostras pelo método colorimétrico, com auxílio de um leitor de Elisa (Spectronic 20 Genesis), em comprimento de onda de 560nm.

A determinação da retenção de vermelho fenol em cada segmento foi calculada a partir das seguintes fórmulas:

- Retenção do segmento “X” = (volume da víscera + 100) x absorvância da víscera
- Retenção fracional do segmento “X” =
$$\frac{\text{retenção segmento “X”} \times 100}{\text{Retenção estômago} + \text{retenção intestino}}$$
- Taxa de EG (%) = 100 – Retenção fracional do estômago

4.8 Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância

Para avaliação da composição corporal, foi utilizado o método de Bioimpedância por espectroscopia (BIS) – ImpediMED® descrito por Hu, et al. (2012).

Inicialmente, os ratos, em estado pós-prandial, foram pesados e anestesiados com tribromoetanol (250 mg/kg, i.p.), sendo em seguida, colocados numa superfície plana não condutiva com abdome em contato, membros superiores e inferiores ao lado do corpo e cauda estendida. Os eletrodos e as 4 agulhas hipodermicas foram inseridos de acordo com as instruções do fabricante. As agulhas foram alocadas subdermicamente ao longo da linha média dorsal do animal nos seguintes pontos: 1 – entre as orelhas do animal; 2 – 2cm à frente da agulha/eletrodo 1 (em direção ao focinho); 3 – base da cauda do animal; 4 – 2 cm depois da agulha/eletrodo 3 (em direção à cauda do animal), sendo os eletrodos anexados em seguida.

O comprimento entre as agulhas 1 e 3 foi mensurado ao longo da linha média, obtido com auxilio de uma fita métrica padrão, e utilizado no cálculos da BIS. Posteriormente foram conectados ao aparelho para avaliação de composição corporal.

Figura 08 – Bioimpedância por espectroscopia.



Fonte: Laboratório Escola Luis Capelo – UFC. Elaborado pela autora, 2016.

Os dados adquiridos foram baixados e processados para determinar água corporal total (ACT), líquido extracelular (LEC), líquido intracelular (LIC), massa livre de gordura (MLG) e massa gorda (MG).

4.9 Protocolo de exercício

O protocolo de exercício físico foi realizado ao longo de 15 dias, consistindo de três períodos distintos: 1) adaptação, 2) pré-tratamento e 3) tratamento + treinamento. O protocolo utilizado foi o proposto por Molena-Fernandes, et al. (2015), no qual os animais nadavam em tanques cilíndricos coletivamente (80 cm de diâmetro e 120 cm de profundidade), com água na profundidade de aproximadamente 100 cm e com temperatura de $30 \pm 1^\circ\text{C}$.

Os ratos passaram por 4 dias de adaptação ao meio líquido com aumento gradual do tempo duração do exercício:

1º dia – 10 minutos

2º dia – 20 minutos

3º dia – 30 minutos

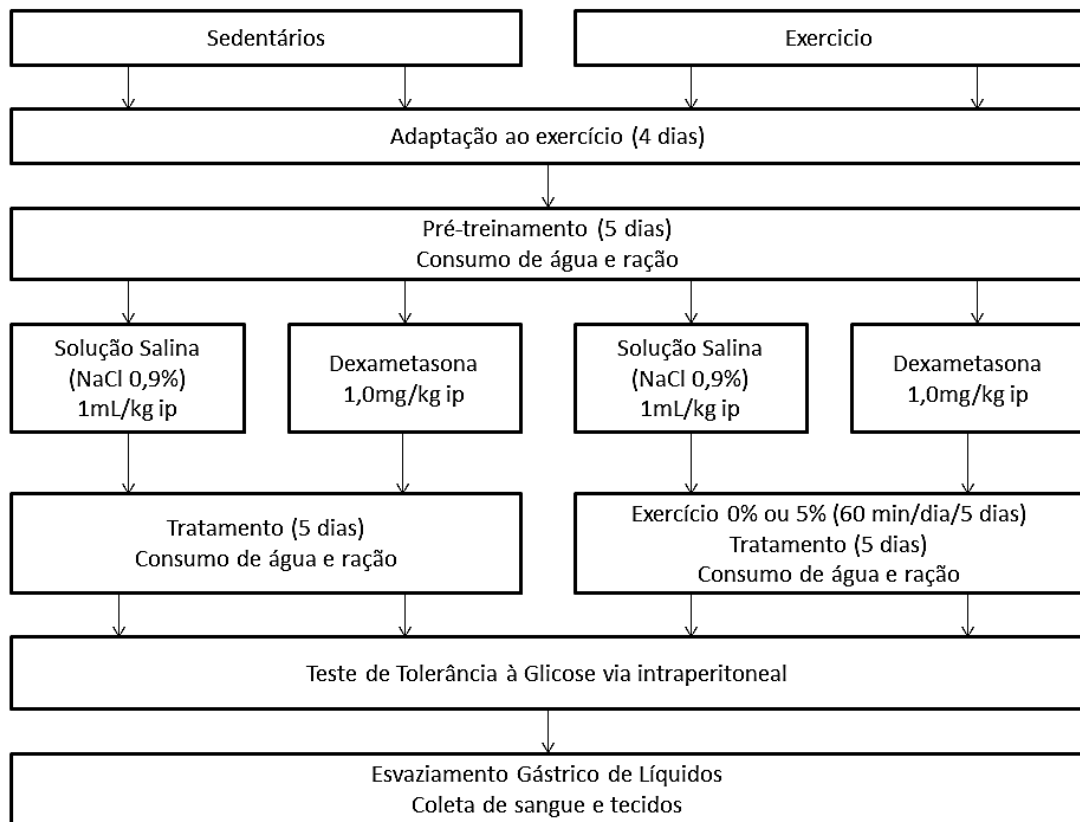
4º dia – 40 minutos

Após esse período os ratos ficaram alojados em gaiolas individuais por 5 dias para monitoração do peso corporal e controle diário do consumo de ração e água, sem realizar nenhum tipo de exercício físico (período pré-tratamento).

O tratamento com dexametasona foi iniciado no 10º dia do protocolo, com duração de 5 dias associado ao exercício físico sem sobrecarga ou com carga equivalente a 5% do peso corporal em sessões diárias de 60min/dia. Os ratos foram distribuídos nos seguintes grupos experimentais:

- Solução salina (SS; n = 10 ratos);
- Dexametasona (Dexa1,0; n = 10 ratos);
- Solução salina + Exercício 0% (SS+Ex0%, n = 10 ratos);
- Dexametasona + Exercício 0% (Dexa1,0+Ex0%, n = 10 ratos);
- Solução salina + Exercício 5% (SS+Ex5%, n = 10 ratos);
- Dexametasona + Exercício 5% (Dexa1,0+Ex5%, n = 10 ratos).

Figura 09 – Delineamento experimental protocolo de exercício.



Fonte: Elaborado pela autora, 2016.

Figura 10 – Treinamento de natação.



Fonte: Laboratório de Exercício e Trato Gastrointestinal – UFPI. Elaborado pela autora, 2016.

4.10 Coleta de tecidos

Após a realização do protocolo de esvaziamento gástrico de líquidos, foram dissecados, pesado e guardadas em freezer -40°C as glândulas adrenais, hipotálamo, músculo extensor longo dos dedos (EDL) e tecidos adiposos epididimal e retroperitoneal para posterior análise das concentrações de citocinas.

4.11 Dosagem de citocinas

Para a análise das concentrações de citocinas ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$ e IL6) presentes no tecido gástrico (região de fundo do estômago) e hipotálamo, nos grupos experimentais: SS; Dexa1.0; SS+Ex0%; Dexa1.0+Ex0%; SS+Ex5%; Dexa1.0+Ex5%.

Foram utilizados ensaios enzimáticos (Elisa), através de kits comerciais (R&D Systems[®]) seguindo as recomendações do fabricante. A leitura da absorbância da amostra foi realizada por aparelho de espectrofotometro (Biotek[®]) utilizando onda de 450nm. A concentração das citocinas nas amostras de tecido foi determinada a partir de valores obtidos com a curva padrão realizada com as diferentes diluições da proteína recombinante.

O protocolo experimental foi realizado em 3 dias (OLIVEIRA, et al., 2013): no primeiro dia foram acrescentados $100\mu\text{L}$ da solução de anticorpo de captura já diluído em cada cavidade da microplaca de poliestireno, coberta com filme plástico e incubada em geladeira por no mínimo 12 horas (“overnight”). No segundo dia, após

procedimento de lavagem da placa, foram adicionados 300µL de reagente diluente e incubado com papel alumínio por 4 horas. Posteriormente, foram adicionados 50µL das amostras e do anticorpo padrão¹ em diluições seriadas e incubados em geladeira “overnight”.

No 3º dia foram adicionados 100µL do anticorpo de detecção já diluído e incubado com filme plástico por 2 horas. Foram adicionados 100µL de estreptavidina (Streptavidina-HRP - R&D Systems®) já diluída e a placa coberta com papel alumínio (ausência total de luz) por 20 minutos. Foram então adicionados 100µL de solução de substrato cromógeno (H₂O₂ + Tetramethylbenzidine³ - R&D Systems®) já diluído e a placa coberta com papel alumínio por 20 minutos para dar início à reação enzimática e ao desenvolvimento da coloração, se o antígeno estiver presente. Foram adicionados 50µL de solução de parada (H₂SO₄ - 2N) para cessar a reação.

Ao intervalo de cada etapa - da inclusão dos anticorpos, amostras e reagentes - foi realizada a lavagem da placa, 3 lavagens com 300µL de solução de lavagem (0.05% Tween 20 em PBS).

4.12 Análise estatística

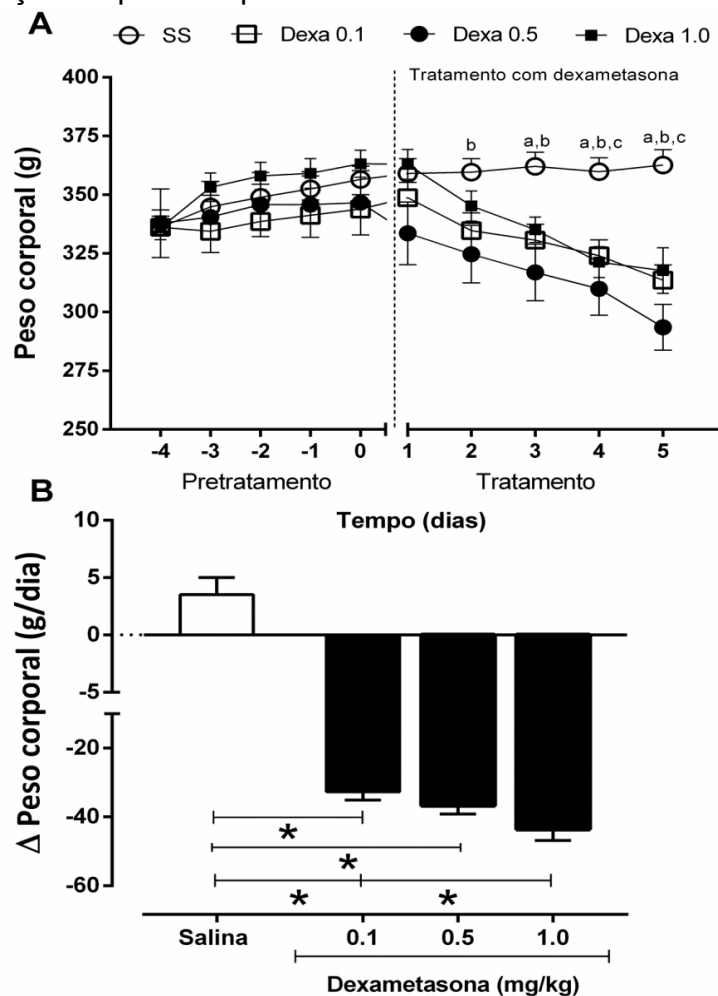
Os resultados estão expressos em média ± erro padrão da média (EPM), utilizando o programa *GraphPad Prism* 6.0 (San Diego, Califórnia). Para análise estatística utilizou-se a análise de variância (One- ou Two-way ANOVA) seguida pelo teste de Tukey. Já a comparação inter-grupos dos resultados foi feita mediante o teste “t” de *Student*, assumindo como significante valores de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Tratamento com Dexametasona

A **Figura 11** mostra variação do peso corporal ao longo do protocolo experimental. No período de pré-tratamento não houve diferença significativa entre os grupos. A partir do início do tratamento com dexametasona, observamos redução significativa ($p < 0.05$) na variação do peso corporal quando comparados ao grupo controle (SS: $3,50 \pm 1,51\text{g}$ vs Dexa0,1: $-32,67 \pm 2,43$; SS: $3,50 \pm 1,51\text{g}$ vs Dexa0,5: $-36,71 \pm 2,45\text{g}$; SS: $3,50 \pm 1,51\text{g}$ vs Dexa1,0: $-43,6 \pm 3,3\text{g}$; Dexa0,1: $-32,67 \pm 2,43$ vs Dexa1,0: $-43,6 \pm 3,3\text{g}$).

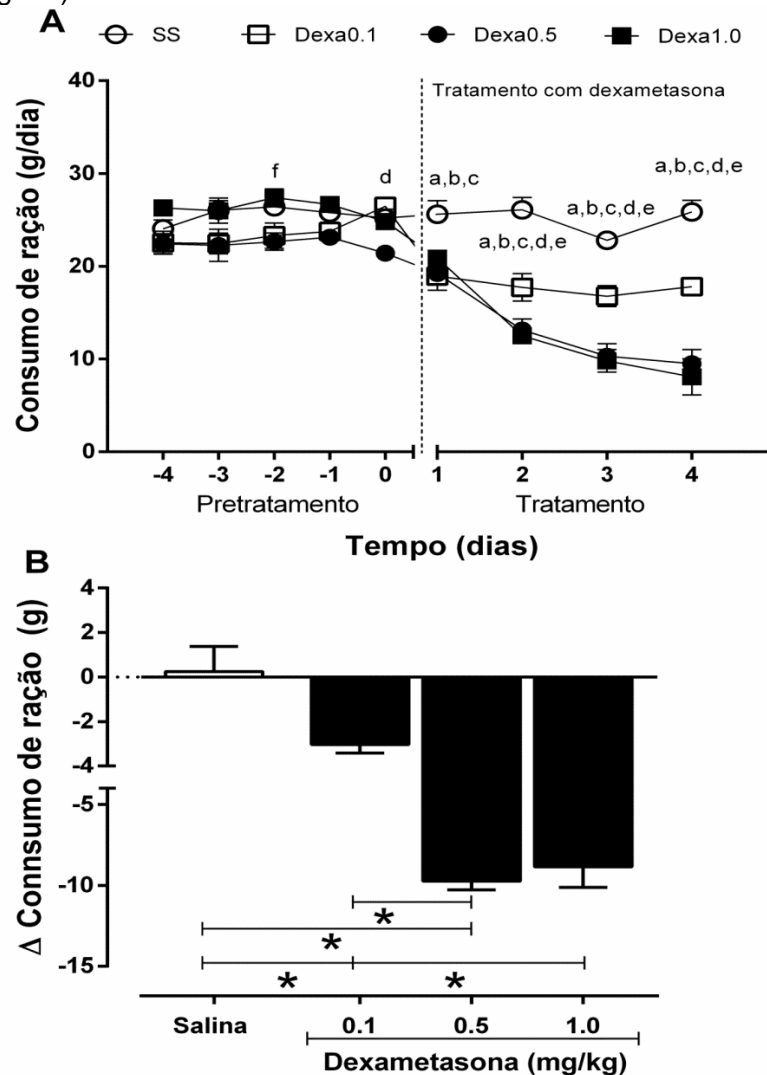
Figura 11 – Variação do peso corporal dos animais.



Legenda: (A) Curva de variação do peso corporal (PC) dos animais no período pré-tratamento (dia -4 a 0) e nos 5 dias de tratamento. (B) Variação de peso ao longo do período de tratamento, verificada pela diferença entre o peso corporal do animal no último e no primeiro dia de tratamento. Grupos experimentais: Controle (-○- S, n=10); Dexametasona 0,1mg/kg (-□- Dexa0,1, n=10); Dexametasona 0,5mg/kg (-●- Dexa0,5, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-■- Dexa1,0, n=10). Dados expressos em média \pm EPM. 2-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs Dexa0,1; ^b – SS vs Dexa0,5; ^c – SS vs Dexa1,0; ^d – Dexa0,1 vs Dexa0,5; ^e – Dexa0,1 vs Dexa1,0; ^f – Dexa0,5 vs Dexa1,0. * S vs Dexa0,1; S vs Dexa0,5; S vs Dexa1,0; Dexa0,1 vs Dexa1,0.

Essa redução de peso pode estar associada à redução no consumo de ração (**Figura 12**), pois os animais dos grupos Dexa 0,5 e Dexa1,0 reduziram significativamente ($p < 0,05$) na variação da ingestão de ração quando comparados ao grupo controle (SS: $0,244 \pm 1,133\text{g/dia}$ vs Dexa0,5: $-9,744 \pm 0,542\text{g/dia}$; SS: $0,244 \pm 1,133\text{g/dia}$ vs Dexa1,0: $-8,853 \pm 1,281\text{g/dia}$; Dexa0,1: $-3,033 \pm 0,387\text{g/dia}$ vs Dexa0,5: $-9,744 \pm 0,542\text{g/dia}$; Dexa0,1: $-3,033 \pm 0,387\text{g/dia}$ vs Dexa1,0: $-8,853 \pm 1,281\text{g/dia}$).

Figura 12 – Variação no consumo de ração pelos animais tratados com diferentes doses de dexametasona (g/dia).



Legenda: **(A)** Curva de consumo diário de ração (g/dia) no período pré-tratamento (dia -4 ao 0) e nos 5 dias de tratamento. **(B)** Variação do consumo diário de ração (g/dia) ao longo do período de tratamento. Grupos experimentais: Controle (-○- S, n=10); Dexametasona 0,1mg/kg (-□- Dexa0,1, n=10); Dexametasona 0,5mg/kg (-●- Dexa0,5, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-■- Dexa1,0, n=10). Dados expressos em média \pm EPM. 2-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs Dexa0,1; ^b – SS vs Dexa0,5; ^c – SS vs Dexa1,0; ^d – Dexa0,1 vs Dexa 0,5; ^e – Dexa 0,1 vs Dexa1,0; ^f – Dexa0,5 vs Dexa1,0. * S vs Dexa0,1; S vs Dexa0,5; S vs Dexa1,0; Dexa0,1 vs Dexa1,0.

Na avaliação dos parâmetros murinométricos (**Tabela 04**) foi observada diferença significativa ($p < 0,05$) entre todos os grupos tratados com dexametasona e o grupo controle, e que este tratamento também foi responsável por reduzir significativamente ($p < 0,05$) a ingestão energética e a eficiência alimentar dos animais DEXA0,1; DEXA0,5, DEXA1,0 em comparação com o grupo controle (S).

Como pode ser observado na **Tabela 04**, o tratamento com diferentes doses de dexametasona promoveu redução no peso úmido (g/100g) na adrenal e tecidos adiposos retroperitoneal e epididimal, sem diferença significativa ($p < 0,05$) no músculo EDL e no hipotálamo.

Tabela 04 – Parâmetros murinométricos, nutricionais e peso dos tecidos de animais tratados com diferentes doses de dexametasona.

	Salina	Dexa0,1mg/kg	Dexa0,5mg/kg	Dexa1,0mg/kg
Parâmetros Murinométricos				
Índice de Lee (g/cm)	0,296 ± 0,005	0,278 ± 0,002 ^a	0,281 ± 0,002 ^b	0,271 ± 0,001 ^c
IMC (g/cm ²)	0,627 ± 0,021	0,534 ± 0,011 ^a	0,546 ± 0,010 ^b	0,483 ± 0,003 ^c
TEGP (g/kg)	0,051 ± 0,013	-0,402 ± 0,034 ^a	-0,458 ± 0,029 ^b	-0,496 ± 0,027 ^c
Parâmetros Nutricionais				
IE (kcal/dia)	95,31 ± 3,74	61,49 ± 1,68 ^a	46,75 ± 3,61 ^{b,d}	57,80 ± 2,0 ^c
EA (%)	0,054 ± 0,014	-0,644 ± 0,065 ^a	-0,899 ± 0,01 ^b	-0,397 ± 0,042 ^{c,f}
IAV (%)	6,941 ± 0,191	4,903 ± 0,121 ^a	3,590 ± 0,227 ^{b,d}	4,351 ± 0,122 ^{c,f}
Órgãos e Tecidos (g/100g)				
Adrenal	0,014 ± 0,001	0,012 ± 0,001	0,011 ± 0,001 ^b	0,011 ± 0,001 ^c
EDL	0,045 ± 0,002	0,040 ± 0,003	0,037 ± 0,003	0,047 ± 0,003 ^f
Hipotálamo	0,017 ± 0,002	0,015 ± 0,001	0,020 ± 0,001 ^d	0,021 ± 0,002 ^e
T.A. Epididimal	1,315 ± 0,036	1,187 ± 0,148	0,998 ± 0,092	1,513 ± 0,037 ^f
T.A. Retroperitoneal	0,991 ± 0,107	0,624 ± 0,082 ^a	0,535 ± 0,094 ^b	0,633 ± 0,077

Legenda: Variação dos parâmetros murinométricos e nutricionais e peso tecidual (g/100g), em grupos experimentais: Controle (S); Dexametasona 0,1 mg/kg (DEXA0,1); Dexametasona 0,5mg/kg (DEXA0,5); Dexametasona 1,0mg/kg (DEXA1,0mg/kg). Os dados estão expressos em média ± SEM. One-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$: ^a - S vs DEXA0,1; ^b - S vs DEXA0,5; ^c - S vs DEXA1,0; ^d - DEXA0,1 vs DEXA0,5; ^e - DEXA0,1 vs DEXA1,0; ^f - DEXA0,5 vs DEXA1,0. TEGP - Taxa Específica de Ganho de Peso, IMC - Índice de Massa Corporal, IE – Ingestão Energética, EA - Eficiência Alimentar, IAV – Ingestão Alimentar Voluntária. EDL - Extensor Digitorius Longus. T.A. Epididimal - Tecido adiposo epidídimo. T.A. Retroperitoneal - Tecido adiposo retroperitoneal.

Na **Tabela 05** está apresentado os resultados da análise da composição corporal dos animais, não sendo observadas diferenças significativas entre os grupos experimentais.

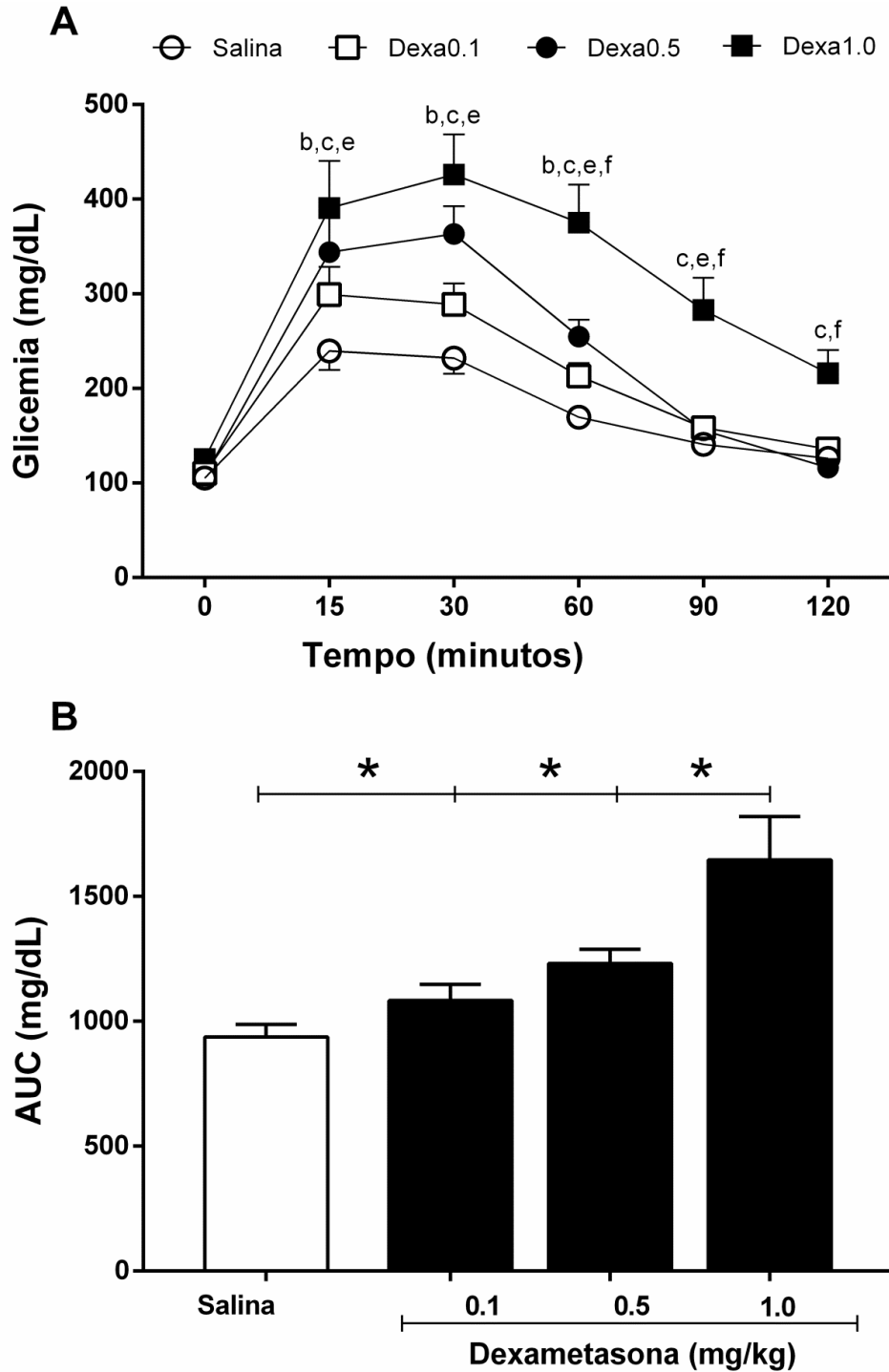
Tabela 05 – Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância.

	SS	Dexa1.0mg/Kg
ACT		
MI	-9.6 ± 6.8	7.6 ± 3.2*
%	-7.7 ± 2.4	-2.0 ± 1.0*
FEC		
MI	-1.2 ± 1.6	1.3 ± 1.0
%	3.8 ± 2.0	-2.1 ± 0.3*
FIC		
MI	-9.8 ± 5.7	5.9 ± 1.6*
%	-3.8 ± 1.9	2.1 ± 0.3*
MLG		
G	-13.1 ± 9.3	13.3 ± 3.8*
%	-10.5 ± 3.2	-2.7 ± 1.4*
MG		
g	33.4 ± 7.8	13.0 ± 3.9*
%	10.5 ± 3.2	2.7 ± 1.4*

Legenda: Análise da composição corporal após o período de tratamento nos grupos salina e dexametasona 1,0mg/kg (Dexa1,0mg/kg). Os dados estão expressos em média ± SEM. Two-way ANOVA seguida do teste de Tukey. Significância: * Salina vs Dexa1.0, $p < 0,05$. ACT – Água Corporal Total; LEC – Líquido Extracelular; LIC – Líquido Intracelular; MLG – Massa Livre de Gordura; MG – Massa Gorda.

Na **Figura 13** está representada a curva glicêmica após administração intraperitoneal de glicose 50% nos animais tratados com diferentes doses de dexametasona. Observa-se que, quando comparado ao grupo controle (SS), o grupo Dexa0,5 apresentou tolerância à glicose reduzida nos tempos 15, 30 e 60 minutos, e o grupo Dexa1,0 em todos os tempos ($p < 0,05$). O quadro de hiperglicemia foi confirmado pela área total sob a curva (AUC, mg/dL), no qual o grupo Dexa1,0 apresentou valores significativamente superiores ($p < 0,05$) quando comparado aos demais grupos avaliados (SS: $937,2 \pm 50,20$ mg/dL vs Dexa1,0: $1646,0 \pm 173,8$ mg/dL; Dexa0,1: $1083,0 \pm 64,65$ mg/dL vs Dexa1,0: $1646,0 \pm 173,8$ mg/dL; Dexa0,5: $1231,0 \pm 56,56$ vs Dexa1,0: $1646,0 \pm 173,8$ mg/dL).

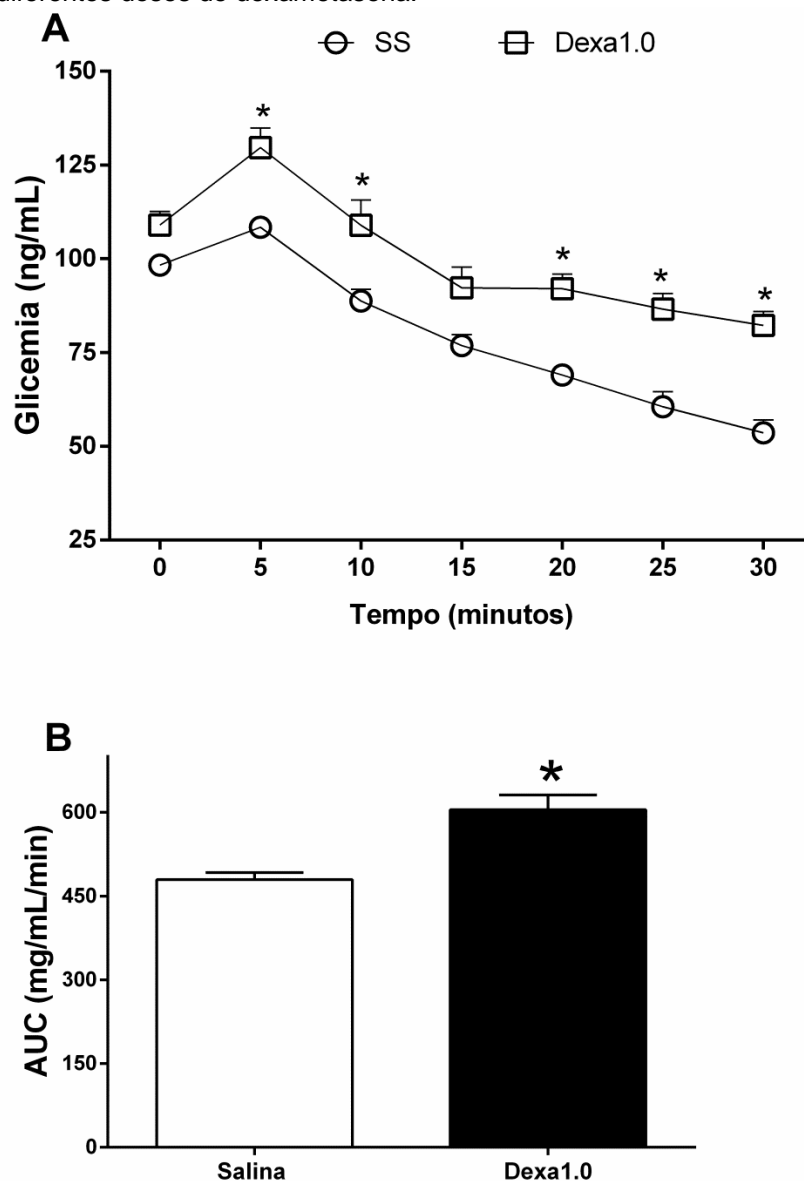
Figura 13 – Teste de Tolerância à Glicose via intraperitoneal realizados em animais submetidos ao tratamento com diferentes doses de dexametasona.



Legenda: Teste realizado 24 horas após o 5^o dia de dexametasona tratamento, e curva AUC. Grupos experimentais: Controle (Salina); Dexametasona 0,1 mg/kg (Dexa0,1); Dexametasona 0,5mg/kg (Dexa0,5); Dexametasona 1,0mg/kg (Dexa1,0mg/kg). Os dados estão expressos em média \pm SEM. Two-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$: ^a - SS vs Dexa0,1; ^b - SS vs Dexa0,5, ^c - SS vs Dexa1,0, ^d - Dexa0.1 vs Dexa0.5, ^e - Dexa0.1 vs Dexa1.0, ^f - Dexa0.5 vs Dexa1.0. * - SS vs Dexa1.0; Dexa0.1 vs Dexa1.0; Dexa0.5 vs Dexa1.0.

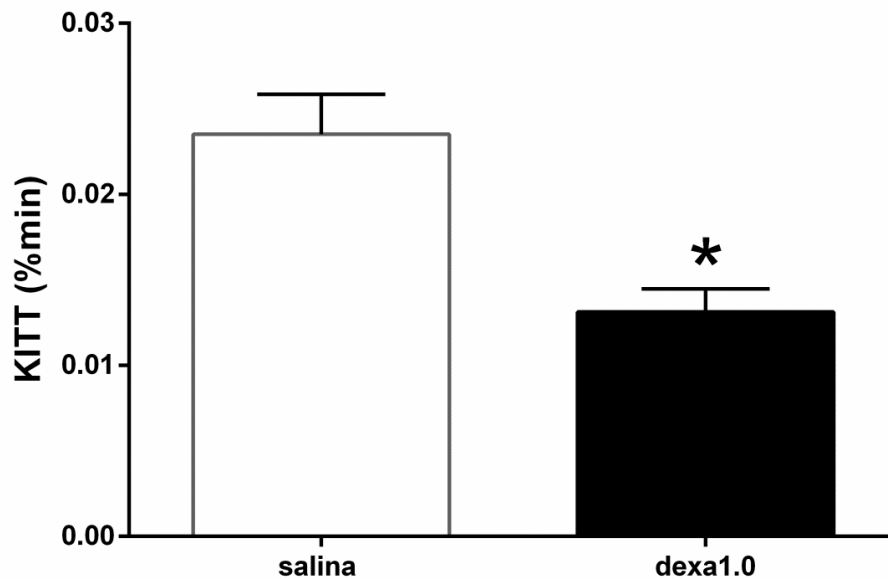
Na avaliação do TTlip (**Figura 14**), utilizou-se como medida a constante de decaimento da glicose (KITT). Durante o teste, os animais tratados com dexametasona 1,0mg/kg apresentaram valores de glicose estatisticamente superiores em vários tempos da curva quando comparados ao grupo salina ($p < 0,05$). O KITT (**Figura 15**), foi estatisticamente inferior ($p < 0,05$) no grupo Dexa1,0 ($0,02352 \pm 0,002$ %min) em comparação ao grupo Salina ($0,01312 \pm 0,0014$ %min), indicando que o grupo tratado com dexametasona apresentou baixa responsividade à ação da insulina.

Figura 14 – Teste de Tolerância à Insulina via intraperitoneal realizados em animais submetidos ao tratamento com diferentes doses de dexametasona.



Legenda: Teste realizado 24 horas após o 5^o dia de tratamento com dexametasona. Grupos experimentais: Controle (SS); Dexametasona 1,0mg/kg (Dexa1,0mg/kg). Os dados estão expressos em média \pm SEM. Two-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$: * - Salina vs Dexa1,0.

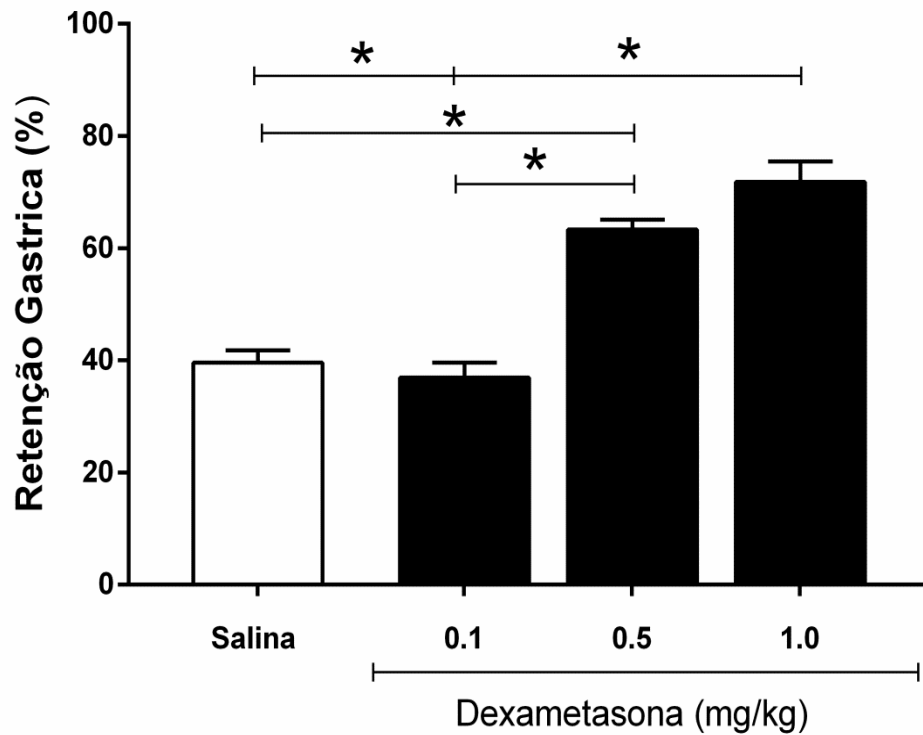
Figura 15 – Constante de decaimento obtida a partir do Teste de Tolerância à Insulina via intraperitoneal realizados em animais submetidos ao tratamento com diferentes doses de dexametasona.



Legenda: Constante de decaimento da glicose (KITT) realizada através do teste de tolerância à insulina via ip realizado 24 horas após o 5^o dia de tratamento com dexametasona. Grupos experimentais: Controle (SS); Dexametasona 1,0mg/kg (Dexa1,0mg/kg). Os dados estão expressos em média \pm SEM. Two-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$: * - Salina vs Dexa1,0.

Em relação à retenção gástrica (%) é possível observar que os animais submetidos ao tratamento com dexametasona (**Figura 16**) dos grupos Dexa0.5 e Dexa1.0 apresentaram valores significativamente maiores ($p < 0,05$) de retenção quando comparados ao grupo controle (SS: $39,60 \pm 2,2\%$ vs Dexa0,5: $63,30 \pm 1,76\%$; e SS: $39,60 \pm 2,2\%$ vs Dexa1,0: $71,80 \pm 3,65\%$; Dexa0,1: $36,94 \pm 2,63\%$ vs Dexa0,5: $63,30 \pm 1,76\%$; Dexa0,1: $36,94 \pm 2,63\%$ vs Dexa1,0: $71,80 \pm 3,65\%$).

Figura 16 – Taxa de Retenção gástrica de animais tratados com diferentes doses de dexametasona.

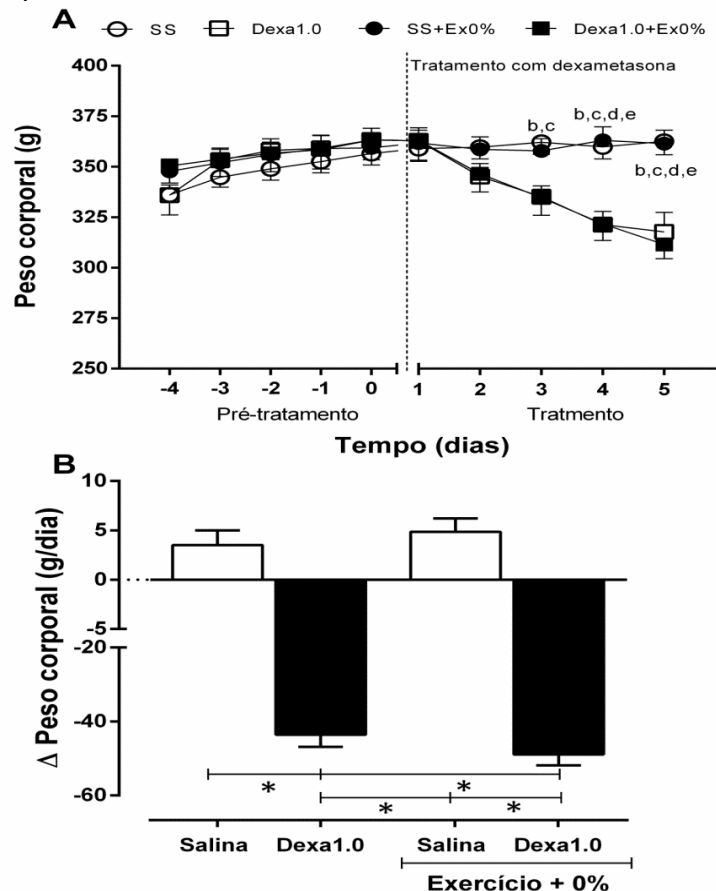


Legenda: Efeito da administração de dexametasona sobre a taxa de retenção gástrica em todos os grupos experimentais: Controle (Salina, n=10); Dexametasona 0,1mg/kg (Dexa0,1, n=10); Dexametasona 0,5mg/kg (Dexa0,5, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (Dexa1,0, n=10). Dados expresso em média \pm EPM. One-way ANOVA, seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. * – SS vs Dexa0,5; SS vs Dexa1,0; Dexa0,1 vs Dexa0,5; Dexa0,1 vs Dexa1,0.

5.2 Efeito do tratamento com dexametasona associado ao exercício com 0% ou 5% de sobrecarga.

A **Figura 17** mostra a alteração do peso corporal ao longo dos períodos de pré-tratamento e de tratamento + exercício 0%. Pode-se observar que os grupos que receberam dexametasona 1,0mg/kg (Dexa1,0 e Dexa1,0+Ex0%) tiveram redução significativa ($p < 0,05$) do peso corporal a partir do 3º dia de tratamento. Havendo também redução significativa ($p < 0,05$) na variação do peso corporal no período de tratamento entre os grupos SS vs Dexa1,0 ($3,50 \pm 1,51\text{g/dia}$ vs $-43,56 \pm 3,26\text{g/dia}$), SS vs Dexa1,0+Ex0% ($3,50 \pm 1,51\text{g/dia}$ vs $-48,89 \pm 2,98\text{g/dia}$), Dexa1,0 vs SS+Ex0% ($4,86 \pm 1,35\text{g/dia}$ vs $-43,56 \pm 3,26\text{g/dia}$) e SS+Ex0% vs Dexa1,0+Ex0% ($4,86 \pm 1,35\text{g/dia}$ vs $-48,89 \pm 2,98\text{g/dia}$).

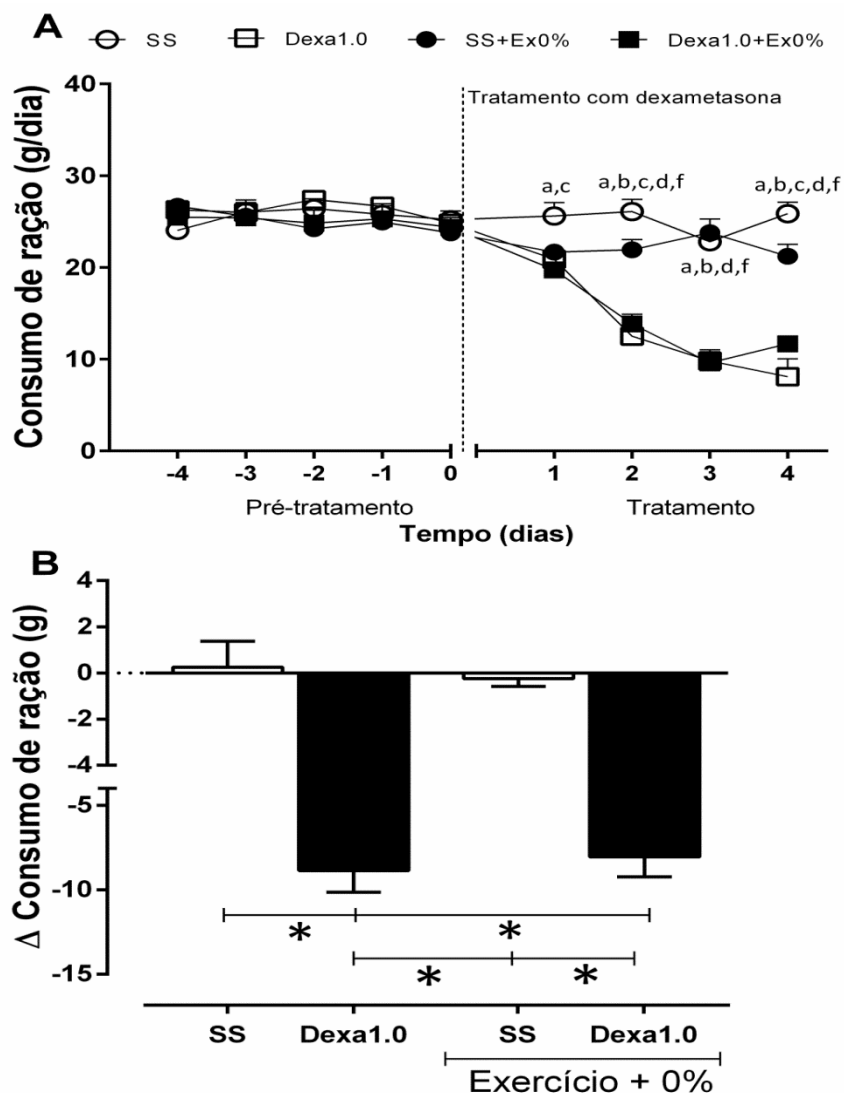
Figura 17 – Variação de peso corporal de animais submetidos ou não ao treinamento físico sem sobrecarga corporal.



Legenda: **(A)** Curva de variação do peso corporal (PC) dos animais no período pré-tratamento (dia -4 ao 0) e nos 5 dias de tratamento. **(B)** Variação de peso ao longo do período de tratamento. Grupos experimentais: Controle (-○- SS, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-□- Dexa0,1, n=10); Controle + Exercício 0% (-●- SS+Ex0%, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 0% (-■- Dexa1,0+Ex0%, n=10). Dados expressos em média \pm EPM. 2-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs Dexa1,0; ^b – SS vs SS+Ex0%; ^c – SS vs Dexa1,0+Ex0%; ^d – Dexa1,0 vs SS+Ex0%; ^e – Dexa1,0 vs Dexa1,0+Ex0%; ^f – SS+Ex0% vs Dexa1,0+Ex0%. * SS vs Dexa1,0; SS vs Dexa1,0+Ex0%; Dexa1,0 vs SS+Ex0%; SS+Ex0% vs Dexa1,0+Ex0%.

Pode-se observar ainda que o tratamento com dexametasona 1,0mg/kg foi responsável por reduzir significativamente ($p < 0,05$) o consumo de ração (**Figura 18**) dos animais nos grupos Dexa1,0 e Dexa1,0+Ex0% em relação ao grupo controle (SS: $0,244 \pm 1,133\text{g/dia}$ vs Dexa1,0: $-8,853 \pm 1,281\text{g/dia}$; SS: $0,244 \pm 1,133\text{g/dia}$ vs Dexa1,0+Ex0%: $-8,057 \pm 1,169\text{g/dia}$; Dexa1,0: $-8,853 \pm 1,281\text{g/dia}$ vs SS+Ex0%: $-0,244 \pm 0,335\text{g/dia}$; Dexa1,0: $-8,853 \pm 1,281\text{g/dia}$ vs Dexa1,0+Ex0%: $-8,057 \pm 1,169\text{g/dia}$).

Figura 18 – consumo de ração submetidos ou não ao treinamento físico sem sobrecarga corporal.



Legenda: **(A)** Curva de consumo de ração (g/dia) dos animais no período pré-tratamento (dia -4 ao 0) e nos 5 dias de tratamento. **(B)** Variação de peso ao longo do período de tratamento. Grupos experimentais: Controle (-○- SS, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-□- DEXA1,0, n=10); Controle + Exercício 0% (-●- SS+Ex0%, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 0% (-■- DEXA1,0+Ex0%, n=10). Dados expressos em média \pm EPM. 2-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs DEXA1,0; ^b – SS vs SS+Ex0%; ^c – SS vs DEXA1,0+Ex0%; ^d – DEXA1,0 vs SS+Ex0%, ^e – DEXA1,0 vs DEXA1,0+Ex0%; ^f – SS+Ex0% vs DEXA1,0+Ex0%. * SS vs DEXA1,0; SS vs DEXA1,0+Ex0%; DEXA1,0 vs SS+Ex0%; DEXA1,0 vs DEXA1,0+Ex0%.

Na **Tabela 06** estão demonstrados os valores dos parâmetros murinométricos, nutricionais e peso de tecidos de todos os grupos experimentais, submetidos ou não ao exercício + 0%. Em relação aos parâmetros antropométricos, pode-se observar que o exercício físico foi responsável por reduzir significativamente ($p < 0,05$) valores do Índice de Lee e do IMC, quando comparados ao grupo controle (SS), sem alterações significativas quando comparados ao grupo DEXA1,0.

O tratamento com dexametasona 1,0mg/kg alterou o comportamento alimentar (IE e EA) desses animais (DEXA1,0, DEXA1,0+Ex0% e DEXA1,0+Ex5%), reduzindo-o significativamente ($p < 0,05$) em comparação com ao grupo controle.

Na tabela 06 estão os valores médios dos pesos (g/100g) dos tecidos de cada grupo experimental. Pode-se observar que a dexametasona (DEXA1,0) provocou alterações significativas ($p < 0,05$), aumentando (hipotálamo e EDL) ou reduzindo (Adrenais, T. A. Epididimal e T.A. Retroperitoneal).

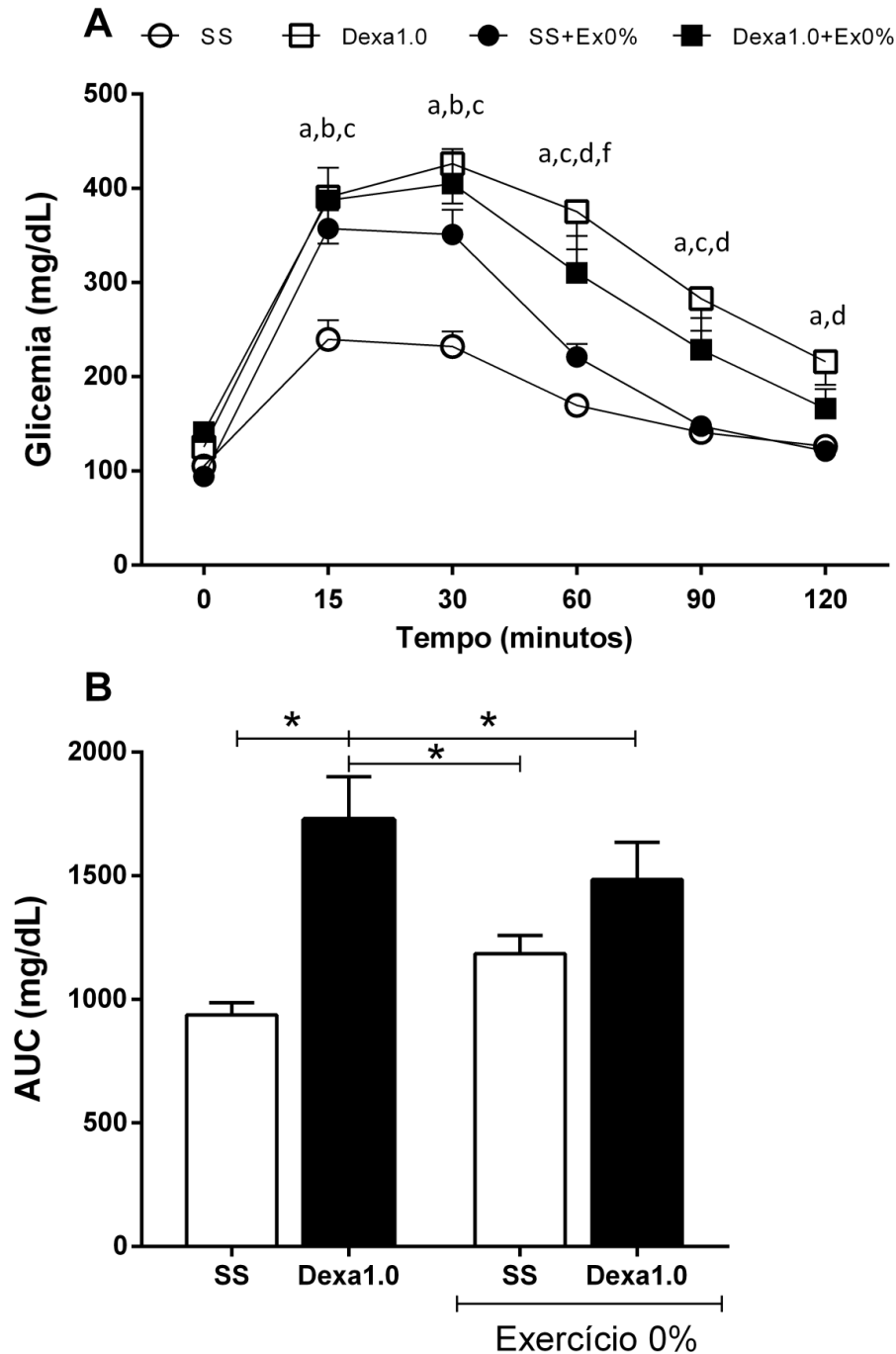
Tabela 06 - Parâmetros murinométricos, nutricionais e peso dos tecidos de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.

	SS	DEXA1,0	SS+Ex0%	DEXA1,0+Ex0%
Parâmetros Murinométricos				
Índice de Lee (g/cm)	0,296 ± 0,01	0,271 ± 0,01 ^a	0,278 ± 0,01 ^c	0,272 ± 0,01 ^d
IMC (g/cm ²)	0,627 ± 0,02	0,483 ± 0,01 ^{a,e}	0,551 ± 0,01 ^c	0,510 ± 0,01 ^d
TEGP (g/kg)	0,051 ± 0,01	-0,496 ± 0,03 ^{a,e}	0,023 ± 0,01	-0,563 ± 0,03 ^{b,d}
Parâmetros Nutricionais				
IE (kcal/dia)	95,31 ± 3,74	61,49 ± 1,68 ^a	46,75 ± 3,61 ^{c,d}	57,80 ± 2,01 ^b
EA (%)	0,054 ± 0,014	-0,644 ± 0,065 ^a	-0,899 ± 0,011 ^{c,d}	-0,397 ± 0,042 ^{b,f}
IAV (%)	6,941 ± 0,191	4,351 ± 0,122 ^a	6,185 ± 0,244 ^{b,d}	4,173 ± 0,173 ^{c,f}
Órgãos e Tecidos (g/100g)				
Adrenal	0,014 ± 0,001	0,011 ± 0,001 ^{a,e}	0,016 ± 0,001 ^c	0,013 ± 0,001 ^b
EDL	0,045 ± 0,002	0,047 ± 0,003 ^e	0,035 ± 0,002 ^c	0,038 ± 0,001 ^{d,f}
Hipotálamo	0,017 ± 0,002	0,021 ± 0,002 ^e	0,117 ± 0,001	0,015 ± 0,001 ^f
T.A. Epididimal	1,315 ± 0,036	1,513 ± 0,037 ^{a,e}	1,129 ± 0,053 ^c	1,255 ± 0,046 ^f
T.A. Retroperitoneal	0,991 ± 0,107	0,633 ± 0,077 ^a	0,708 ± 0,110 ^d	0,520 ± 0,075

Legenda: Variação dos parâmetros murinométricos e nutricionais e peso tecidual (g/100g), em grupos experimentais: Controle (-○- SS, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-□- DEXA0,1, n=10); Controle + Exercício 0% (-●- SS+Ex0%, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 0% (-■- DEXA1,0+Ex0%, n=10). Dados expressos em média ± EPM. 2-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs DEXA1,0; ^b – SS vs SS+Ex0%; ^c – SS vs DEXA1,0+Ex0%; ^d – DEXA1,0 vs SS+Ex0%, ^e – DEXA1,0 vs DEXA1,0+Ex0%; ^f – SS+Ex0% vs DEXA1,0+Ex0%. TEGP - Taxa Específica de Ganho de Peso, IMC - Índice de Massa Corporal, IE – Ingestão Energética, EA - Eficiência Alimentar, IAV – Ingestão Alimentar Voluntária. EDL - Extensor Digitorius Longus. T.A. Epididimal - Tecido adiposo epididímo. T.A. Retroperitoneal - Tecido adiposo retroperitoneal.

A média dos níveis de glicose sanguínea (**Figura 19**) dos animais que realizaram exercício físico sem sobrecarga foi significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo Dexa1,0, quando comparado ao controle SS, em todos os tempos do teste. Foi observada diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos SS+Ex0% vs Dexa1,0+Ex0% no tempo 60 minutos. A AUC foi significativamente maior ($p < 0,05$) entre os grupos SS vs Dexa1,0 ($937,2 \pm 50,20$ vs $1727,0 \pm 174,3$); SS vs Dexa1,0+Ex0% ($937,2 \pm 50,20$ vs $1485,0 \pm 150,5$) e Dexa1,0 vs SS+x0% ($1727,0 \pm 174,3$ vs $1185,0 \pm 74,45$).

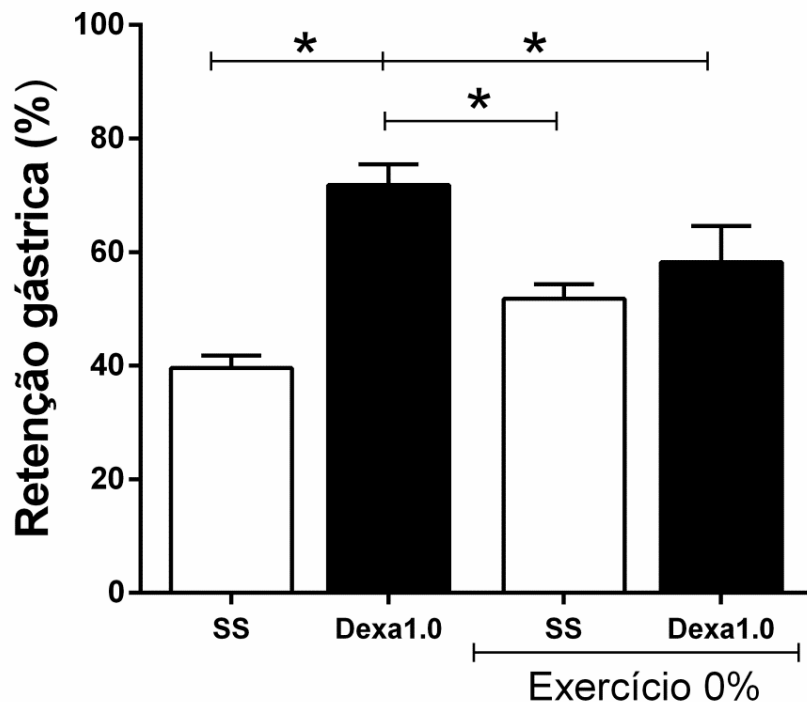
Figura 19 – Teste de Tolerância à Glicose realizado em animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.



Legenda: Teste realizado 24 horas após o 5^o dia de dexametasona tratamento, e curva AUC. Grupos experimentais: Controle (-○- SS, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-□- DEXA1,0, n=10); Controle + Exercício 0% (-●- SS+Ex0%, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 0% (-■- DEXA1,0+Ex0%, n=10). Dados expressos em média ± EPM. Two-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs DEXA1,0; ^b – SS vs SS+Ex0%; ^c – SS vs DEXA1,0+Ex0%; ^d – DEXA1,0 vs SS+Ex0%; ^e – DEXA1,0 vs DEXA1,0+Ex0%; ^f – SS+Ex0% vs DEXA1,0+Ex0%. * SS vs DEXA1,0; SS vs DEXA1,0+Ex0%; DEXA1,0 vs SS+Ex0%.

Na **Figura 20** estão apresentados os valores médios da taxa de retenção gástrica dos grupos experimentais submetidos ao exercício físico + 0%. Observamos que a dexametasona é responsável por aumentar significativamente ($p < 0,05$) a taxa de retenção gástrica nos animais tratados quando comparados ao grupo controle (SS: $39,60 \pm 2,197\%$ vs Dexa1,0: $71,80 \pm 3,649\%$), e que o exercício físico foi capaz de diminuir significativamente ($p < 0,05$) esse efeito (SS: $39,60 \pm 2,197\%$ vs Dexa1,0+Ex0%: $58,24 \pm 6,337\%$ e Dexa1,0: $71,80 \pm 3,649\%$ vs SS+Ex0%: $51,80 \pm 2,524\%$).

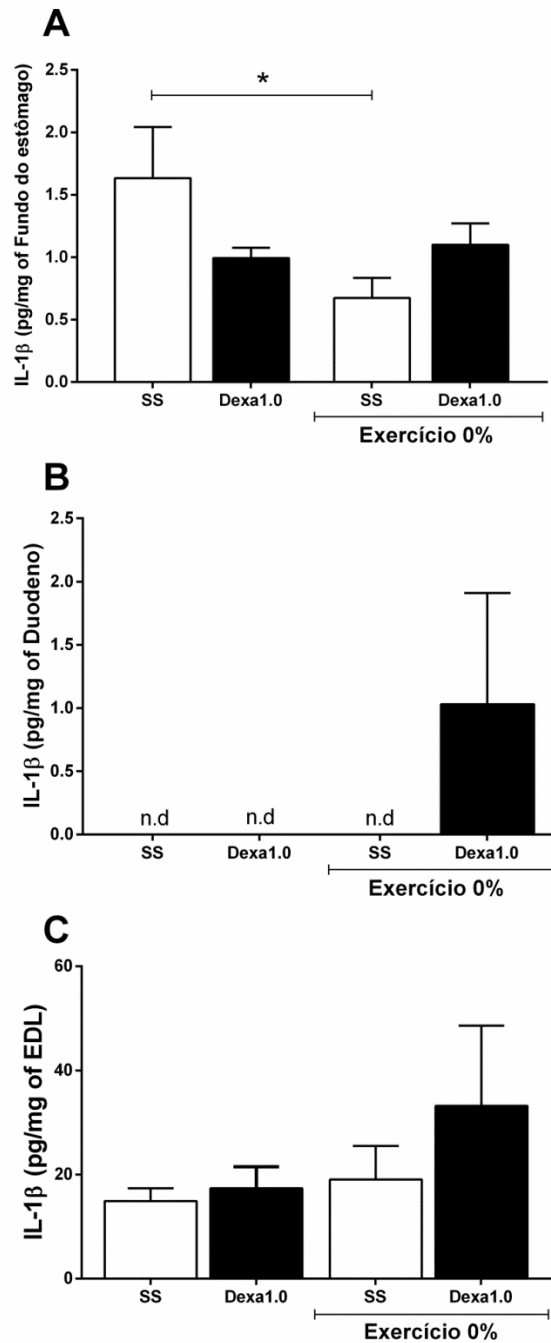
Figura 20 – Taxa de Retenção Gástrica de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.



Legenda: Efeito do exercício físico sobre a taxa de retenção gástrica de animais tratados ou não com dexametasona. Grupos experimentais: Controle (SS, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (Dexa1,0, n=10); Controle + Exercício 0% (SS+Ex0%, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 0% (Dexa1,0+Ex0%, n=10). Dados expressos em média ± EPM. Two-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. * SS vs Dexa1,0; SS vs Dexa1,0+Ex0%; Dexa1,0 vs SS+Ex0%

Em relação à expressão de citocinas, observou-se que o exercício sem sobrecarga foi responsável pela redução significativa ($p < 0,05$) nos níveis de IL-1 β (**Figura 21**) no fundo do estômago (SS: $1,634 \pm 0,408$ pg/mg vs SS+EX0%: $0,673 \pm 0,161$ pg/mg).

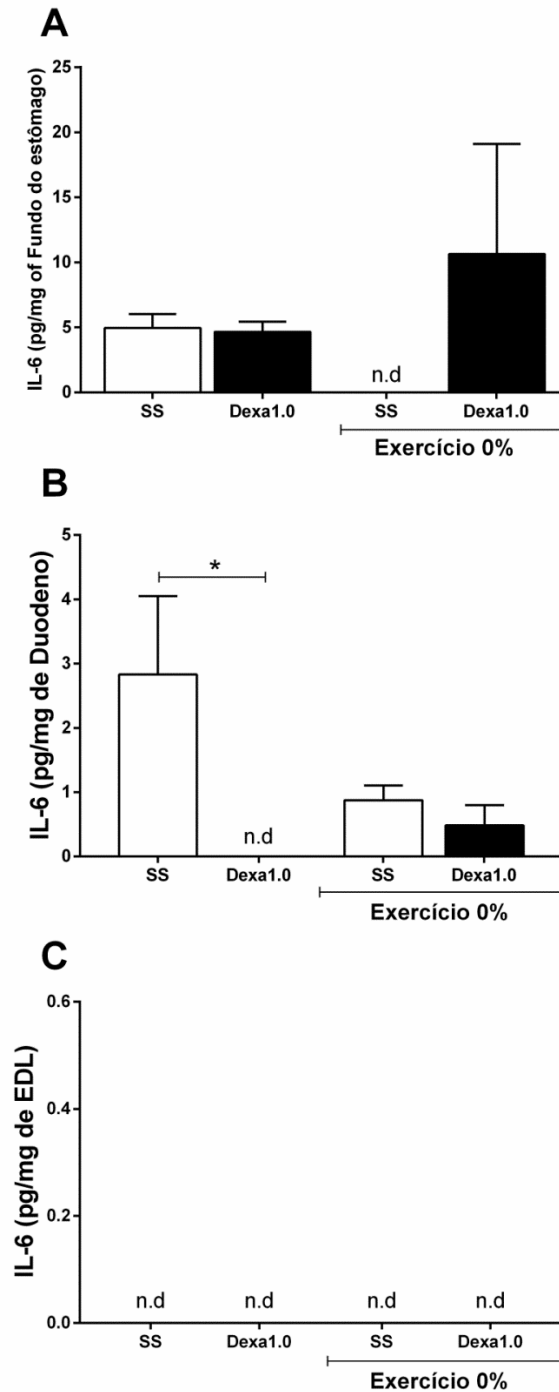
Figura 21 – Níveis teciduais de IL-1 β de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.



Legenda: Níveis de IL-1 β no **(A)** fundo do estômago, **(B)** duodeno e **(C)** músculo EDL. Os dados são expressos como média \pm EPM. One-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. * SS vs SS+Ex0%.

Além disso, observamos que o tratamento com dexametasona promoveu redução significativa ($p < 0,05$) nos níveis de IL-6 (**Figura 22**) no duodeno (SS: $2,829 \pm 1,223$ pg/mg vs $0,0 \pm 0,0$ pg/mg).

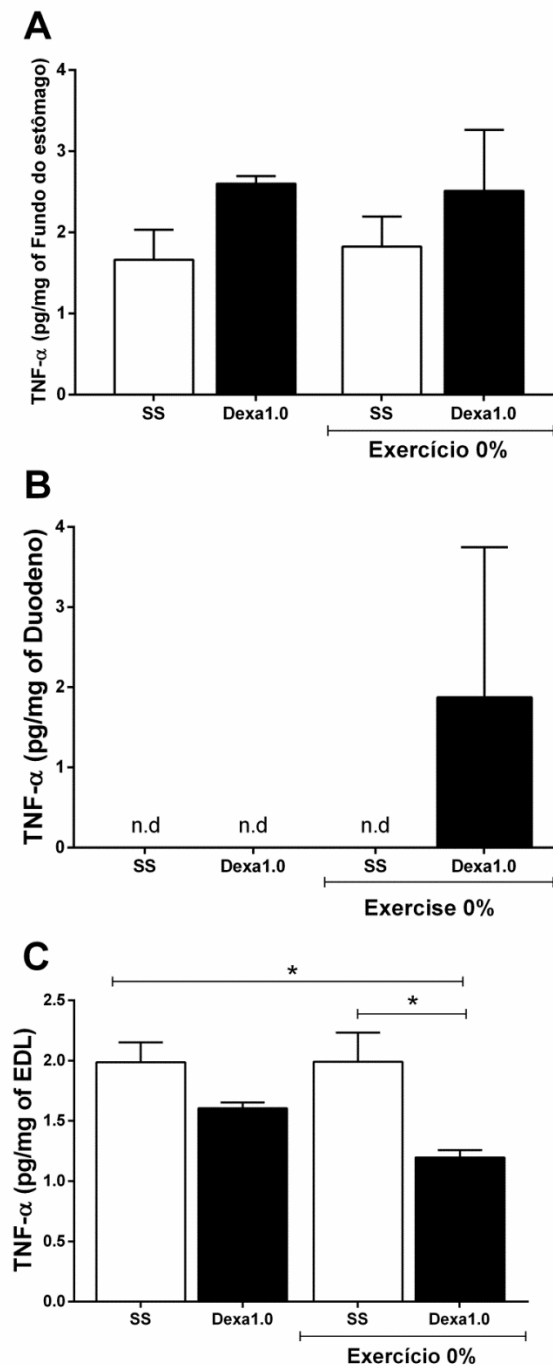
Figura 22 – Níveis teciduais de IL-6 de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.



Legenda: Níveis de IL-6 no **(A)** fundo do estômago, **(B)** duodeno e **(C)** músculo EDL. Os dados são expressos como média \pm EPM. One-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. * SS vs Dexa1,0.

Todavia, quando o tratamento com dexametasona foi associado ao exercício físico houve alteração nas concentrações de TNF- α no músculo EDL (**Figura 23**) (SS: $1,662 \pm 0,371$ pg/mg vs Dexa1,0+Ex0%: $1,197 \pm 0,062$ pg/mg; SS+Ex0%: $1,991 \pm 0,241$ pg/mg vs Dexa1,0+Ex0%: $1,197 \pm 0,062$ pg/mg).

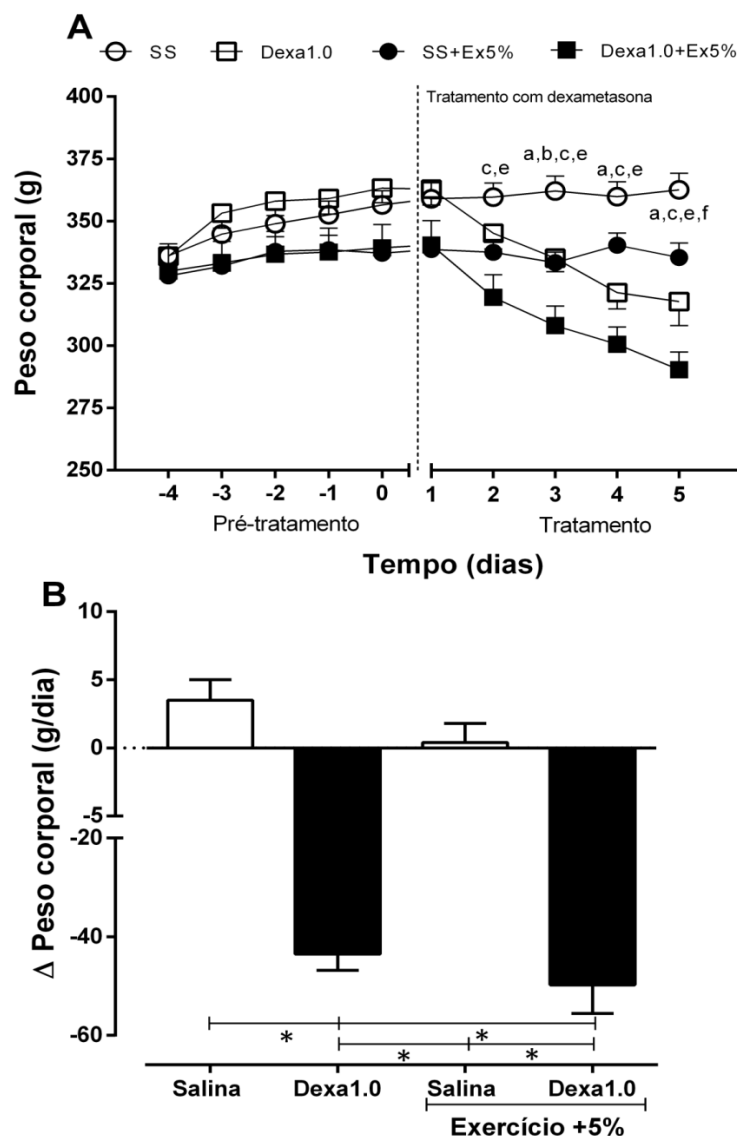
Figura 23 – Níveis teciduais de -TNF α de animais submetidos ou não à exercício físico sem sobrecarga.



Legenda: Níveis de TNF- α no **(A)** fundo do estômago, **(B)** duodeno e **(C)** músculo EDL. Os dados são expressos como média \pm EPM. One-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. * SS vs Dexa1,0+Ex0%; SS+Ex0% vs Dexa1,0+Ex0%.

Os animais que foram tratados com dexametasona 1,0mg/kg, associado ou não à realização de exercício + 5% (**Figura 24**), apresentaram redução significativa ($p < 0,05$) na média de peso corporal a partir do 2º dia de tratamento, e na variação do peso corporal ao longo dos 5 dias de tratamento (SS: $3,50 \pm 1,51\text{g/dia}$ vs Dexa1,0: $-43,56 \pm 3,62\text{g/dia}$; SS: $3,50 \pm 1,51\text{g/dia}$ vs Dexa1,0+Ex5%: $-49,80 \pm 5,76\text{g/dia}$; Dexa1,0: $-43,56 \pm 3,26\text{g/dia}$ vs SS+Ex5%: $0,40 \pm 1,40\text{g/dia}$; Dexa1,0: $-43,56 \pm 3,62\text{g/dia}$ vs Dexa1,0+Ex5%: $-49,80 \pm 5,76\text{g/dia}$).

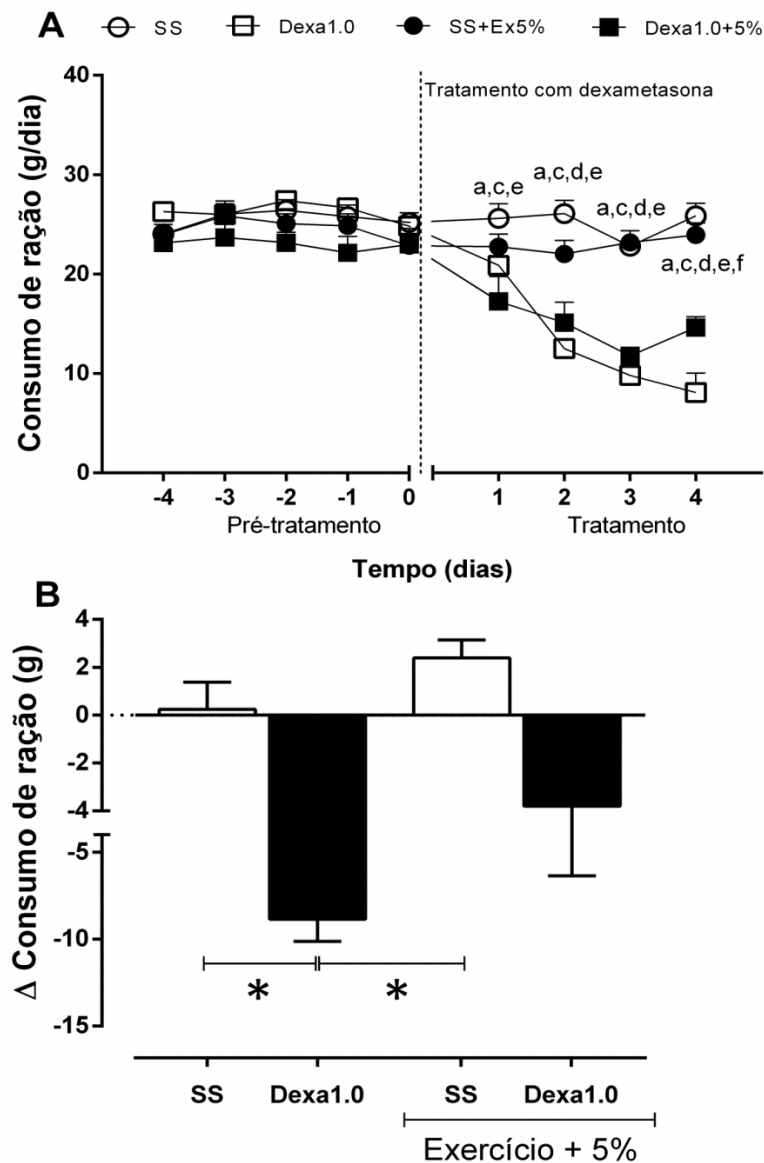
Figura 24 – Curva de peso corporal de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.



Legenda: **(A)** Curva de variação do peso corporal (PC) dos animais no período pré-tratamento (dia -4 a 0) e nos 5 dias de tratamento. **(B)** Variação de peso ao longo do período de tratamento. Grupos experimentais: Controle (-○- SS, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-□- Dexa1,0, n=10); Controle + Exercício 5% (-●- SS+Ex5%, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 5% (-■- Dexa1,0+Ex5%, n=10). Dados expressos em média \pm EPM. 2-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs Dexa1,0; ^b – SS vs SS+Ex5%; ^c – SS vs Dexa1,0+Ex5%; ^d – Dexa1,0 vs SS+Ex5%; ^e – Dexa1,0 vs Dexa1,0+Ex5%; ^f – SS+Ex5% vs Dexa1,0+Ex5%. * – SS vs Dexa1,0; SS vs Dexa1,0+Ex5%; Dexa1,0 vs SS+Ex5%; SS+Ex5% vs Dexa1,0+Ex5%.

Na **Figura 25** pode-se observar que os animais tratados com dexametasona 1,0mg/kg e submetidos ao exercício físico com sobrecarga de 5% apresentaram redução significativa ($p < 0,05$) no consumo de ração ao longo do período de tratamento e na variação do consumo no mesmo período (SS: $0,24 \pm 1,13\text{g/dia}$ vs Dexa1,0: $-8,85 \pm 1,28\text{g/dia}$; Dexa1,0: $-8,85 \pm 1,28\text{g/dia}$ vs SS+Ex5%: $2,39 \pm 0,76\text{g/dia}$).

Figura 25 – Variação no consumo de ração de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.



Legenda: **(A)** Curva de variação do consumo de ração dos animais no período pré-tratamento (dia -4 ao 0) e nos 5 dias de tratamento. **(B)** Variação no consumo de ração ao longo do período de tratamento. Grupos experimentais: Controle (-○- SS, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-□- Dexa1,0, n=10); Controle + Exercício 5% (-●- SS+Ex5%, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 5% (-■- Dexa1,0+Ex5%, n=10). Dados expressos em média \pm EPM. 2-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs Dexa1,0; ^b – SS vs SS+Ex5%; ^c – SS vs Dexa1,0+Ex5%; ^d – Dexa1,0 vs SS+Ex5%; ^e – Dexa1,0 vs Dexa1,0+Ex5%; ^f – SS+Ex5% vs Dexa1,0+Ex5%. * SS vs Dexa1,0; Dexa1,0 vs SS+Ex5%.

Em relação aos parâmetros murinométricos (**Tabela 07**), pode-se observar que o exercício físico + 5% foi responsável por reduzir significativamente ($p < 0,05$) no Índice de Lee e no IMC, quando comparados ao grupo controle (SS), sem alterações significativas quando comparados ao grupo Dexa1,0. Em relação à ingestão energética e eficiência alimentar, o tratamento com dexametasona 1,0mg/kg alterou o comportamento alimentar dos animais tratados (Dexa1,0 e Dexa1,0+Ex5%), reduzindo-o significativamente ($p < 0,05$) em comparação com ao grupo controle.

Na **tabela 07** estão os valores médios dos pesos (g/100g) dos tecidos de cada grupo experimental. Pode-se observar que a dexametasona (Dexa1,0) provocou alterações significativas ($p < 0,05$), aumentando (hipotálamo e EDL) ou reduzindo (Adrenais, T. A. Epididimal e T.A. Retroperitoneal).

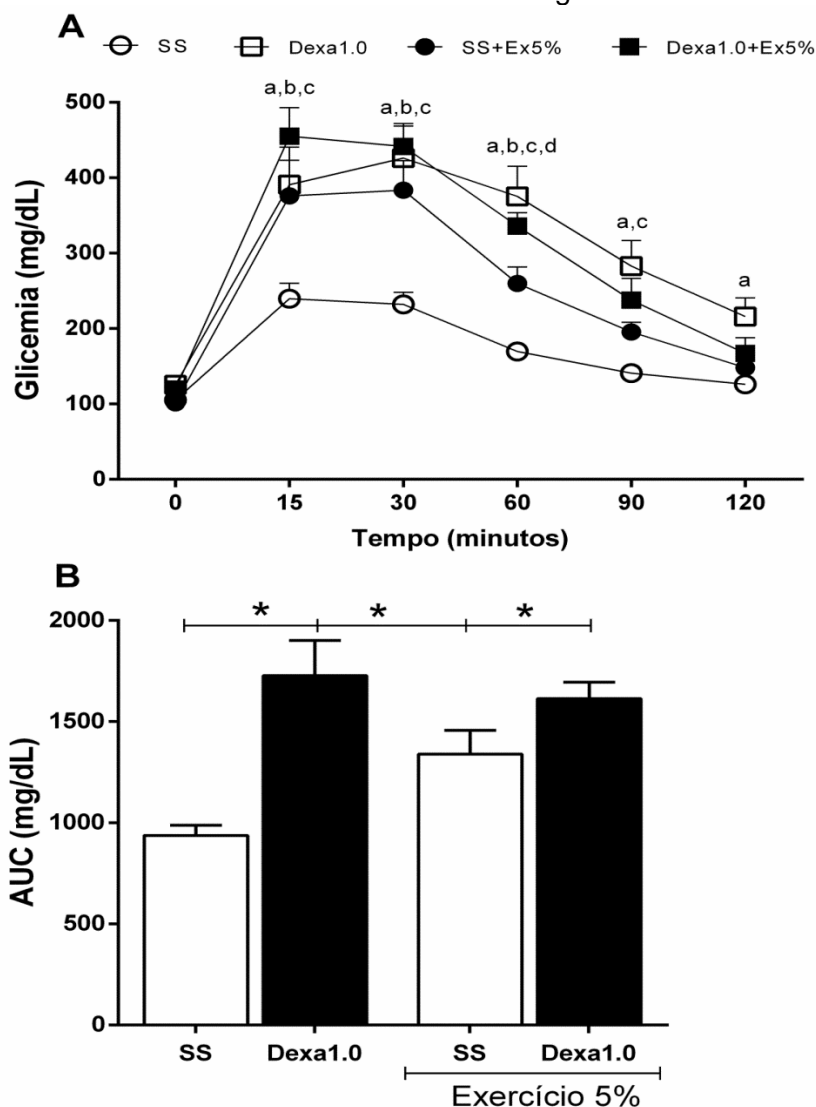
Tabela 07 – Parâmetros murinométricos, nutricionais e peso de tecidos de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.

	SS	Dexa1,0	SS+Ex5%	Dexa1,0+Ex5%
Parâmetros Murinométricos				
Índice de Lee (g/cm)	0,296 ± 0,01	0,271 ± 0,01 ^a	0,274 ± 0,003 ^c	0,272 ± 0,002 ^d
IMC (g/cm ²)	0,627 ± 0,02	0,483 ± 0,01 ^{a,e}	0,524 ± 0,01 ^c	0,501 ± 0,01 ^d
TEGP (g/kg)	0,051 ± 0,01	-0,496 ± 0,03 ^{a,e}	-0,041 ± 0,03 ^e	-0,533 ± 0,04 ^{b,d}
Parâmetros Nutricionais				
IE (kcal/dia)	95,31 ± 3,74	61,49 ± 1,68 ^a	84,38 ± 2,14 ^e	55,82 ± 4,73 ^{b,d}
EA (%)	0,054 ± 0,014	-0,644 ± 0,065 ^a	-0,026 ± 0,025 ^e	-0,974 ± 0,120 ^{b,d,f}
IAV%	6,941 ± 0,191	4,351 ± 0,122 ^a	6,613 ± 0,145 ^d	4,417 ± 0,295 ^{c,f}
Órgãos e Tecidos (g/100g)				
Adrenal	0,014 ± 0,001	0,011 ± 0,001 ^{a,e}	0,018 ± 0,001 ^{c,e}	0,013 ± 0,001 ^b
EDL	0,045 ± 0,002	0,047 ± 0,003 ^e	0,040 ± 0,002	0,044 ± 0,005
Hipotálamo	0,017 ± 0,002	0,021 ± 0,002 ^e	0,014 ± 0,001 ^e	0,014 ± 0,002 ^f
T.A. Epididimal	1,315 ± 0,036	1,513 ± 0,037 ^{a,e}	1,205 ± 0,111 ^e	1,224 ± 0,107
T.A. Retroperitoneal	0,991 ± 0,107	0,633 ± 0,077 ^a	0,854 ± 0,099	0,397 ± 0,081 ^{b,d}

Legenda: Variação dos parâmetros murinométricos e nutricionais e peso tecidual (g/100g), em grupos experimentais: Controle (-○- SS, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-□- Dexa1,0, n=10); Controle + Exercício 5% (-●- SS+Ex5%, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 5% (-▣- Dexa1,0+Ex5%, n=10). Dados expressos em média ± EPM. 2-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs Dexa1,0; ^b – SS vs SS+Ex5%; ^c – SS vs Dexa1,0+Ex5%; ^d – Dexa1,0 vs SS+Ex5%; ^e – Dexa1,0 vs Dexa1,0+Ex5%, ^f – SS+Ex5% vs Dexa1,0+Ex5%. TEGP - Taxa Específica de Ganho de Peso, IMC - Índice de Massa Corporal, IE – Ingestão Energética, EA - Eficiência Alimentar, IAV – Ingestão Alimentar Voluntária. EDL - Extensor Digitorius Longus. T.A. Epididimal - Tecido adiposo epidídimo. T.A. Retroperitoneal - Tecido adiposo retroperitoneal.

Os animais submetidos ao treinamento com sobrecarga (**Figura 26**), apresentaram média dos níveis de glicose sanguínea significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo tratado com Dexa1,0mg/kg, quando comparados ao controle SS, em todos os tempos do teste. Verificamos ainda que a AUC foi significativamente diferente ($p < 0,05$) entre os grupos SS vs Dexa1,0 ($937,2 \pm 50,2\text{mg/dL}$ vs $1727,0 \pm 174,3\text{mg/dL}$); SS vs SS+Ex5% ($937,2 \pm 50,2\text{mg/dL}$ vs $1339,0 \pm 117,7\text{mg/dL}$); e SS vs Dexa1,0+Ex5% ($937,2 \pm 50,2\text{mg/dL}$ vs $1614,0 \pm 81,59\text{mg/dL}$).

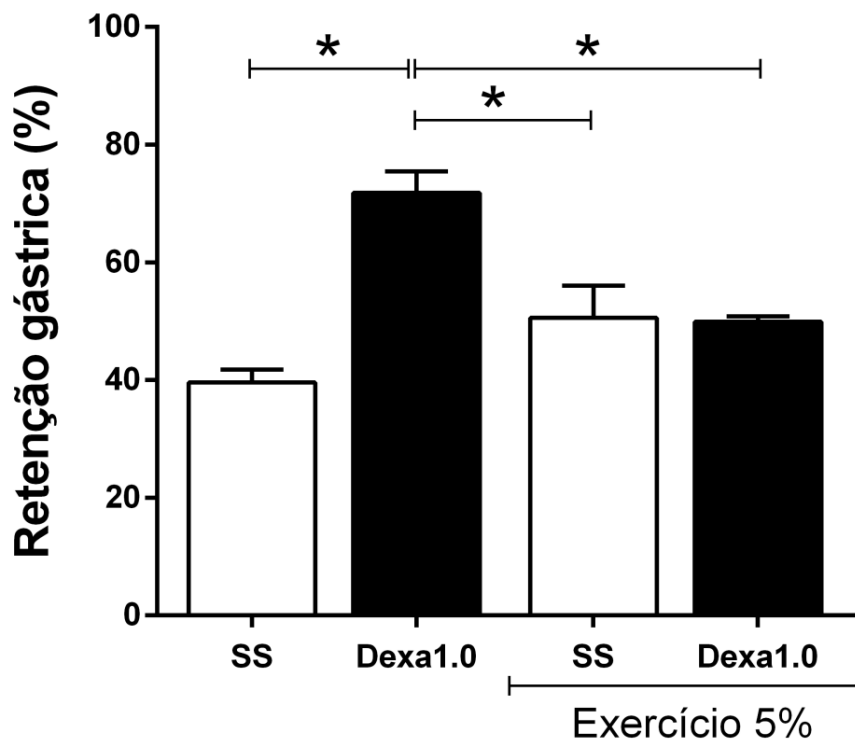
Figura 26 – Teste de Tolerância à Glicose via intraperitoneal realizado em animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.



Legenda: Teste realizado 24 horas após o 5^o dia de dexametasona tratamento, e curva AUC. Grupos experimentais: Controle (-○- SS, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg (-□- Dexa1,0, n=10); Controle + Exercício 5% (-●- SS+Ex5%, n=10); Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 5% (-■- Dexa1,0+Ex5%, n=10). Dados expressos em média \pm EPM. Two-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. ^a – SS vs Dexa1,0; ^b – SS vs SS+Ex5%; ^c – SS vs Dexa1,0+Ex5%; ^d – Dexa1,0 vs SS+Ex5%; ^e – Dexa1,0 vs Dexa1,0+Ex5%; ^f – SS+Ex5% vs Dexa1,0+Ex5%. * SS vs Dexa1,0; SS vs SS+Ex5%; SS vs Dexa1,0+Ex5%.

Na **Figura 27** estão apresentados os valores médios da taxa de retenção gástrica dos grupos experimentais submetidos ao exercício físico com sobrecarga. Observamos que a dexametasona é responsável por aumentar significativamente ($p < 0,05$) a taxa de retenção gástrica nos animais tratados quando comparados ao grupo controle (SS: $39,60 \pm 2,197\%$ vs Dexa1,0: $71,80 \pm 3,649\%$), e que o exercício físico foi responsável pela diminuição significativa ($p < 0,05$) desse efeito (Dexa1,0: $71,80 \pm 3,649\%$ vs SS+Ex5%: $50,58 \pm 5,466\%$; Dexa1,0: $71,80 \pm 3,649\%$ vs Dexa1,0+Ex5%: $49,88 \pm 0,929\%$).

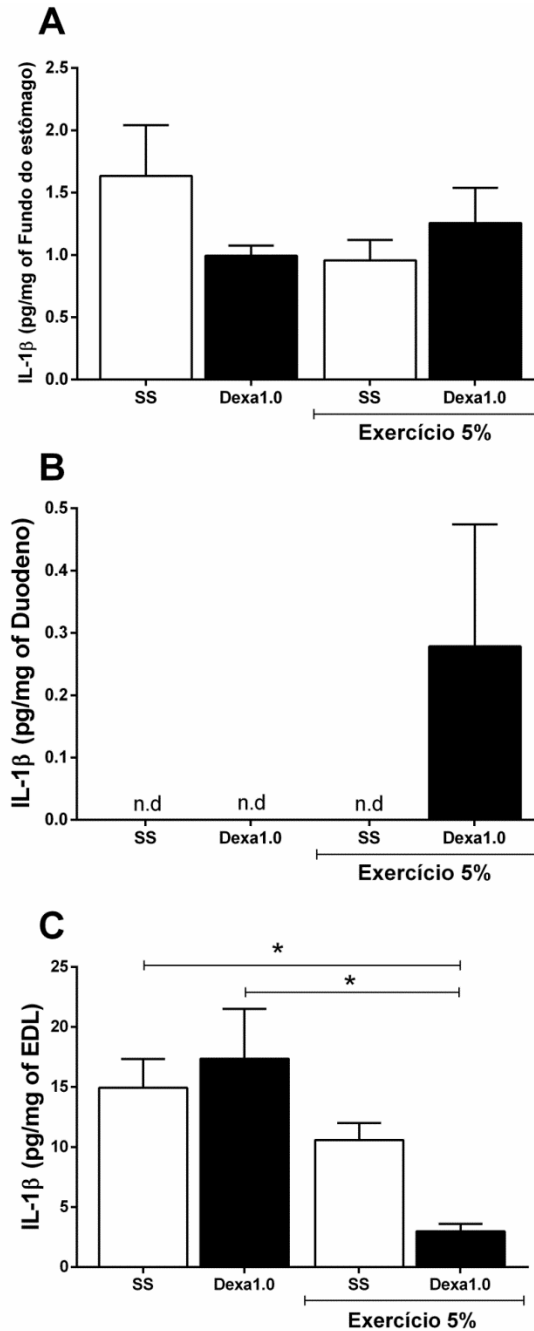
Figura 27 – Taxa de Retenção gástrica de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.



Legenda: Efeito do exercício físico sobre a taxa de retenção gástrica de animais tratados ou não com dexametasona. Grupos experimentais: Salina; Dexametasona 1,0mg/kg; Salina + Exercício 5%; Dexametasona 1,0mg/kg + Exercício 5%. Dados expressos em média ± EPM. Two-way ANOVA seguido de teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. * SS vs Dexa1.0; Dexa1,0 vs SS+Ex5%; Dexa1,0 vs Dexa1,0+Ex0%.

Na avaliação da citocina IL-1 β (**Figura 28**), observamos que o exercício com sobrecarga associado ao tratamento com dexametasona 1,0mg/Kg foi capaz de reduzir significativamente ($p < 0,05$) os níveis no músculo EDL (SS: $14,92 \pm 2,416$ pg/mg vs Dexa1,0+Ex5%: $2,978 \pm 0,637$ pg/mg; Dexa1,0: $17,35 \pm 4,139$ pg/mg vs Dexa1,0+Ex5%: $2,978 \pm 0,637$ pg/mg).

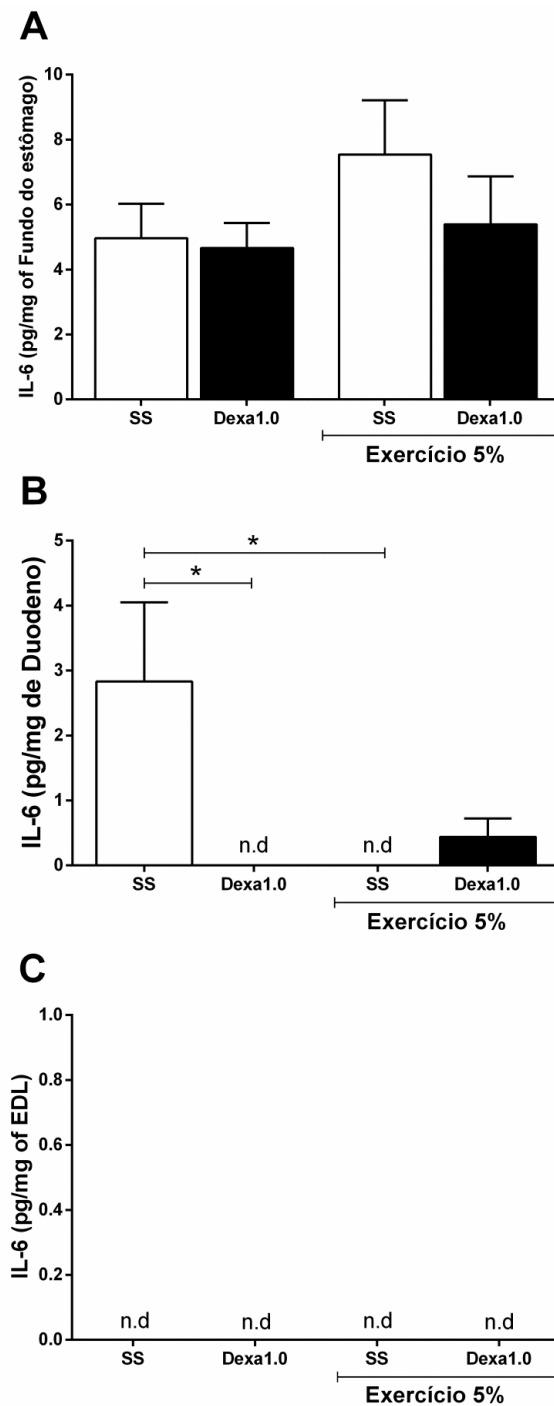
Figura 28 – Níveis teciduais de IL-1 β de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.



Legenda: Níveis de IL-1 β no **(A)** fundo do estômago, **(B)** duodeno e **(C)** músculo EDL. Os dados são expressos como média \pm EPM. One-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. * SS vs Dexa1.0+Ex0%; Dexa1,0 vs Dexa1.0+Ex0%.

A dosagem de IL-6 (**Figura 29**) mostrou que tanto o tratamento com dexametasona quanto o treinamento (SS+Ex5%) promoveram redução significativa ($p < 0,05$) no duodeno dos animais.

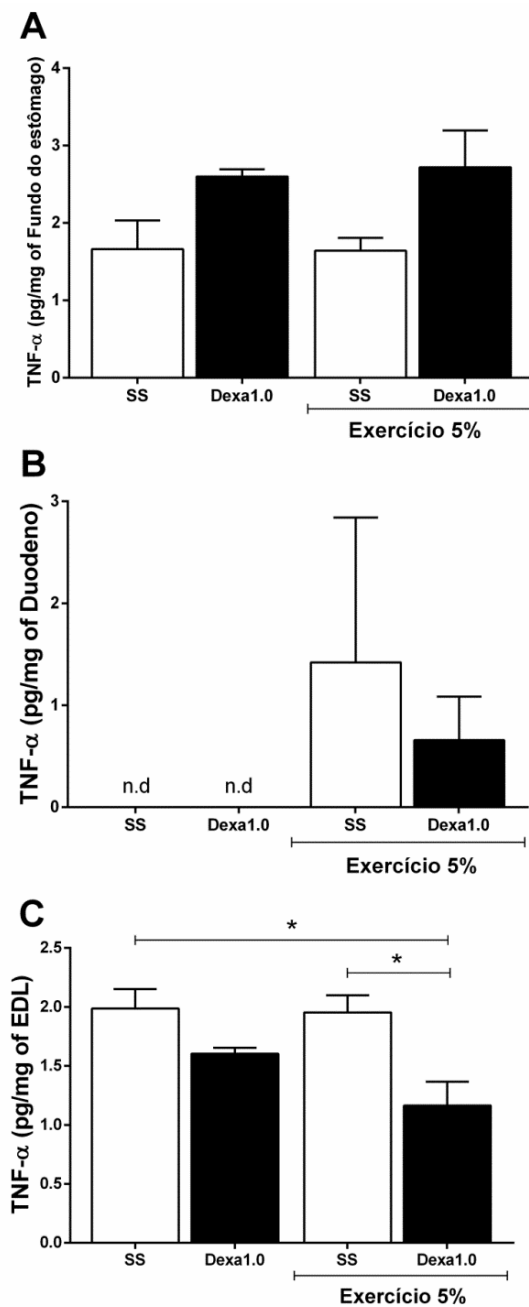
Figura 29 – Níveis teciduais de IL-6 de animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.



Legenda: Níveis de IL-6 no **(A)** fundo do estômago, **(B)** duodeno e **(C)** músculo EDL. Os dados são expressos como média \pm EPM. One-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. * SS vs Dexa1.0; SS vs SS+Ex0%.

De forma semelhante, os níveis de TNF- α (**Figura 30**) nos animais treinados que receberam dexametasona 1,0mg/Kg tiveram redução significativa ($p < 0,05$) no músculo EDL (SS: $1,986 \pm 0,166$ pg/mg vs Dexa1,0+Ex5%: $1,164 \pm 0,202$ pg/mg; SS+Ex5%: $1,954 \pm 0,154$ pg/mg vs Dexa1,0+Ex5%: $1,164 \pm 0,202$ pg/mg).

Figura 30 – Níveis de teciduais de TNF- α em animais submetidos ou não a exercício físico com 5% de sobrecarga.



Legenda: Níveis de TNF- α no **(A)** fundo do estômago, **(B)** duodeno e **(C)** músculo EDL. Os dados são expressos como média \pm EPM. One-way ANOVA seguido do teste de Tukey. Significância: $p < 0,05$. * SS vs Dexa1.0; SS vs SS+Ex0%.

6. Discussão

No presente estudo, observamos que o tratamento com dexametasona nos ratos, promoveu uma redução do peso corporal, hipofagia, intolerância à glicose, resistência à insulina, além do aumento da taxa de retenção gástrica.

Evidenciamos ainda, que a realização de exercício físico de forma aguda com ou sem sobrecarga foi capaz de prevenir o retardo do esvaziamento gástrico provocado pelo tratamento com a dexametasona, sem entretanto evitar a redução de peso corporal e o consumo alimentar dos ratos.

A dexametasona é um glicocorticoide amplamente prescrito na clínica por possui uma reconhecida ação antiinflamatória (DIONISIO, et al., 2014). Contudo, o uso crônico de dexametasona promove uma serie de efeitos colaterais como: i) alteração de peso corporal; ii) aumento da glicemia; iii) complicações hormonais dentre outros (KRUG, et al., 2016). Em modelos experimentais, o uso da dexametasona se presta para investigar alterações metabólicas referentes redução de peso corporal, hipofagia ao longo do período de tratamento, intolerância à glicose, resistência à insulina (RAFACHO, et al., 2008; RAFACHO, et al., 2009; NOVELLI, et al., 2008; GOUNARIDES, et al., 2008).

Em relação ao estudo dos parâmetros nutricionais e composição corporal, a literatura é bastante ampla quando às abordagens para animais de experimentação. No corrente estudo, utilizamos modelos propostas por Novelli, et al, 2007; Sant’Diniz, et al., 2005 para estimar o índice de Lee, índice de massa corporal, ingestão energética, taxa específica de ganho de peso, eficiência energética e ingestão alimentar voluntária. Para o estudo da composição corporal optamos por fazer uso do método da bioimpedância elétrica, segundo Hu, et al, 2012. Nesse sentido, em nosso estudo não observamos qualquer diferença entre os componentes de massa gorda e massa magra, nem entre a distribuição dos valores médios dos líquidos intra e extracelular. Apesar dos ratos tratados com dexametasona apresentarem uma perda de peso, esta, não acarretou em mudança dos componentes corporais.

O Teste de Tolerância à Glicose via intraperitoneal foi utilizado para minimizar possíveis vieses do causados pela administração via oral de glicose, pois, de acordo com Andrikopoulos, et al. (2008) e Watada, et al. (2015), a gavagem causa estresse nos ratos e como consequência afeta a concentração sérica de glicose, podendo assim comprometer a acurácia dos resultados do teste.

O esvaziamento gástrico pode ser avaliado por diversas formas como i) diluição de corante ii) método respiratório através do carbono ^{13}C , iii) cintilografia, iv) absorção de fármacos como acetaminofeno ou mesmo por biomagnetismos (AMERICO, et al. 2010). No nosso estudo, optamos por utilizar o método de diluição de corante proposto por Reynell & Spray (1956). Além disso, o esvaziamento gástrico pode ser influenciado por diversos fatores fisiológicos como alteração na complacência gástrica, podendo levar a uma maior acomodação e diminuição do mesmo, efeitos advindos do esfíncter pilórico, tendo em vista que quando o mesmo se contrai limita a passagem do alimento ou até mesmo contrações retrogradadas do intestino conhecida como freio duodenal (AGOSTINHO, et al., 2010).

No estômago, a utilização de dexametasona é responsável pelo aumento na produção de ácido gástrico, pela inibição dos mecanismos gastroprotetores pela inativação da síntese de prostaglandinas (LANG, et al., 2007). O vermelho fenol, marcador utilizado no protocolo de esvaziamento gástrico de líquidos, é sensível ao pH, o que poderia interferir nos resultados da pesquisa, todavia os resultados encontrados na literatura que demonstram que o uso de dexametasona altera o pH do estômago utilizam doses superiores a que utilizamos (5mg/Kg (THIPPESWAMY, et al., 2010) e 10mg/Kg (REICHARDT, et al., 2014)), sendo a dexametasona nesses trabalhos administrada via oral.

Os protocolos experimentais que utilizam a dexametasona variando quanto a dose utilizada (0.01 a 5mg/kg de peso corporal), a duração do protocolo (1 dia a 8 semanas) e quanto à via de administração (intraperitoneal, subcutânea, intramuscular ou oral) (STOJANOVSKA, et al., 1990; RAFACHO, et al., 2011; NOVELLI, et al., 1999; QI, et al., 2004; PARK, et al., 2005; CHOI, et al., 2006; OGAWA, et al., 1992). Nesses estudos, foi observado que há uma redução da sensibilidade periférica à insulina, aumento da lipólise e da concentração de glicose sanguínea, assim como uma redução da tolerância à glicose.

Além disso, Rafacho, Boschero, Ortsäter (2012) relatam que longos períodos de tratamento com dexametasona podem deixar os ratos inábeis em compensar a demanda metabólica do organismo, e com isso podem desenvolver um quadro de intolerância à glicose, mesmo na presença de resposta da insulina à glicose aumentada. Por outro lado, os mesmos autores afirmam também que a interrupção do tratamento reverte os efeitos (RAFACHO, et al, 2010).

Nossos resultados demonstraram que a redução de peso corporal ocorreu em todos os ratos tratados com dexametasona, independente da dose recebida, e que a realização de exercício físico não foi capazes de evitar ou atenuar a redução de peso.

O uso do IMC e do Índice de Lee tem sido utilizados como indicadores do excesso de peso corporal em ratos, porém, assim como em seres humanos, esses índices não são capazes de diferenciar com precisão se esse excesso de peso é em decorrência do aumento no peso de tecido adiposo ou de tecido muscular (SOUSA, et al., 2001). Segundo o Índice de Lee, ratos com resultados acima de 0,3g/cm são considerados com excesso de gordura corporal (NERY, et al., 2011).

Para melhor avaliar a composição corporal em modelos humanos e animais, autores tem sugerido a realização da bioimpedância por espectroscopia (HU, et al., 2012; SMITH, JOHNSON, NAGY, 2009). A BIS é utilizada com frequência na prática clínica para determinação dos volumes de fluídos de compartimentos corporais, sendo uma alternativa para análise da hidratação e composição corporal em ratos (WARD, et al., 2011).

Na avaliação dos parâmetros murinométricos os ratos tratados com diferentes doses de dexametasona apresentaram redução dos valores dos índices em todos os grupos quando comparados ao controle, bem como quando da realização de exercício físico e do uso concomitante dexametasona. Alterações estas que também foram observadas na avaliação da composição corporal pelo método de bioimpedância (Salina e Dexa1.0) nos diferentes parâmetros avaliados.

A redução de peso corporal observada nos ratos tratados com dexametasona pode, em parte, ser explicada pela redução do consumo alimentar dos mesmos. Vários mecanismos podem estar envolvidos na hipofagia induzida pela dexametasona. Minet-Quinard, et al. (1999), relataram que a redução significativa no peso dos ratos ocorre em virtude da redução no consumo de ração, de redução de água (redução na ingestão ou aumento da diurese), pelo estresse do tratamento ou pelo conjunto.

Chruvattil, et al., (2016), associam a redução do consumo alimentar com consequente redução do peso corporal à alterações hipotalâmicas. Segundo esses autores, os receptores hipotalâmicos da insulina são essenciais no controle e regulação do apetite, e que em associação com os níveis elevados de

glicocorticoides circulantes, alteram a homeostase energética dos ratos, tendo como resultado a redução do peso corporal e do consumo alimentar.

Alterações na ingestão de água em virtude do tratamento com dexametasona também podem estar envolvidas na redução de peso corporal dos ratos, tendo em vista, que a mesma por estar relacionada diretamente com o estoque calórico do rato, já que a redução na sua ingestão pode potencializar a emulsificação de gorduras bem como aumentar a lipólise, resultando com isso na redução de peso corporal dos ratos (EGBUONU, 2012).

Outro mecanismo que pode estar envolvido na redução da ingestão de água é devido a ação dos glicocorticoides sobre o sistema natriurético, pois a sua utilização é responsável pelo aumento da diurese e natriurese, sem ocasionar aumento de forma compensatória da ingestão de água, levando à depleção do volume de fluidos corporais e que pode, de forma progressiva, comprometer a habilidade renal de excreção de água e sódio (LIU, et al., 2010). Nesse sentido, observamos em nosso estudo, que o uso de dexametasona em diferentes doses provocou redução no consumo de ração e de água nos ratos tratados quando comparados ao respectivo controle. Redução também observada nos parâmetros nutricionais dos ratos (ingestão energética e eficiência alimentar).

Alterações nesses parâmetros, principalmente quanto à ingestão alimentar, podem influenciar diretamente o peso corporal do animal e outros parâmetros relacionados a alterações metabólicas, como: i) controle neuroendócrino, ii) função gastrointestinal, entre outras (CAMPOS, MONTEIRO, ORNELAS, 2000; GONG, et al., 2016).

O tratamento com dexametasona é responsável ainda por atrofia muscular (PINHEIRO, et al, 2009; BAREL, et al, 2010; PROTZEC, et al, 2014) e aumento da lipólise (CAMPBELL, et al, 2009; DIONÍSIO, et al, 2014), onde a prática de exercícios físicos realizadas previamente ou em conjunto com a administração de glicocorticoides, seria capaz de atenuar estas alterações.

A redução de peso corporal, devido ao uso de dexametasona, observada nos nossos experimentos foi acompanhada da alteração no peso relativo (g/100g) de alguns órgãos. O tratamento promoveu redução significativa no peso das glândulas adrenais comparados ao grupo controle, e o exercício físico foi capaz de atenuar a atrofia. Todavia, o exercício não evitou a atrofia sobre o músculo EDL dos ratos tratados, quando comparados ao grupo tratado com dexametasona.

Schakman, Gilson e Thissen (2008) explicam que a atrofia muscular induzida pelo uso de glicocorticoides, principalmente sobre as fibras tipo II, se dá em decorrência de 2 fatores: 1 – inibição da produção do IGF-1 (insulin-like growth fator 1), que é responsável pelo desenvolvimento muscular por estimular a síntese proteica e miogênese e inibir ou reduzir a apoptose e proteólise; 2 – produção de miostatina, que é responsável pela regulação negativa da síntese proteica e estimular a degradação de proteínas musculares.

Em relação ao peso relativo dos tecidos adiposos, Campbel, et al. (2009) associam essa redução ao aumento da lipólise em decorrência do aumento da enzima 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β HSD) e da proteína GR (receptor de glicocorticóide) em associação com a realização de exercícios físicos, influenciando também na redução da obesidade.

A enzima 11 β HSD1 é responsável por regular a conversão dos hormônios esteroides inativos (cortisone/11-dehydrocortisone) em ativos (cortisol/corticosterone) em humanos e em roedores, e com isso aumenta ação intracelular dos glicocorticoides principalmente no tecido adiposo, promovendo diferenciação de préadipócitos, distribuição de gordura e indução da lipólise por ação da lipase hormônio sensível (HSL) e da lipase de triacilglicerol no adipócito (ATGL) (WAKE, WALKER, 2004; CAMPBELL, et al, 2009; WANG, et al, 2015).

O aumento na produção de 11 β HSD1 nos hepatócitos também é responsável pelo aumento na produção de glicose hepática e da síntese lipídica, que por sua vez implicam na ocorrência de diversas desordens metabólicas, entre elas hiperlipidemia, intolerância à glicose (IWASAKI, et al, 2008), e aumento da resistência à insulina, podendo inclusive contribuir para o desenvolvimento de inflamação crônica (PASSOS, et al., 2015).

Nossos achados corroboram com esse entendimento, pois os ratos tratados com dexametasona 1mg/Kg apresentaram níveis de glicose significativamente maiores que o grupo controle em todo o teste, indicando quadro de intolerância à glicose, que por sua vez, foi prevenido pelo exercício físico. Nossos resultados são semelhantes aos encontrados por Rafacho, et al., (2008), no qual os níveis de insulina circulante não foram suficientes para manter o níveis de normais de glicemia nos animais submetidos ao tratamento com dexametasona 1mg/Kg. De forma semelhante, Nunes, et al., (2013) também observaram que o tratamento com

dexametasona desencadeou nos ratos quadro de intolerância à glicose, com valores superiores ao grupo controle ao longo de todo o teste.

Em nossos experimentos, observamos também que o exercício físico foi responsável pela reversão desses parâmetros, melhorando a tolerância à glicose nos grupos submetidos ao treinamento, corroborando com Da Luz, et al. (2011), que relatam que a prática regular de exercício físico é responsável pela melhoria da homeostase glicêmica e da sensibilidade à insulina.

A prática regular de exercício físico, a curto ou longo prazo, tem sido considerada uma intervenção não farmacológica importante para melhorar a ação da insulina sobre a homeostase glicêmica tanto em indivíduos saudáveis quanto em diabéticos (FROSIG, et al., 2007), pois ela age como regulador dos níveis normais da glicose devido o aumento do transporte de glicose no músculo esquelético a partir do aumento da translocação do transportador de glicose, GLUT-4, na superfície celular (ZIERATH, 2002; BEAUDRY, RIDDELL, 2012).

O quadro de resistência à insulina, desencadeado pelo uso crônico de dexametasona, pode aumentar o rol de efeitos deletérios no organismo, entre eles aumento da adiposidade central, e elevada produção de glicose (GEER, ISLAM, BUETTNER, 2014). O quadro de resistência à insulina induzida pelo tratamento com dexametasona está geralmente associada com aumento no peso das células β pancreáticas e com o aumento da secreção de insulina estimulada pela glicose (OGAWA, et al., 1992; RAFACHO, et al., 2008).

No nosso estudo, assim como no de Rafacho, et al. (2008), o quadro de resistência à insulina à partir do uso crônico de dexametasona ficou comprovado pela realização do teste de tolerância à insulina, no qual os animais tratados com dexametasona 1mg/Kg por 5 dias consecutivos, apresentaram valores de glicose elevados e sustentados mesmo após a administração de insulina, demonstrando a incapacidade de prevenir o quadro de hiperglicemia instalado.

Além de exercer ação anti-inflamatória sobre o sistema imune, a dexametasona também atua sobre a produção e a regulação da secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias, inibindo, por exemplo, a produção de IL-1 e TNF- α através de mecanismos transcricionais (OTTAWAY, 1996; PRELOVSEK, et al., 2006). Pesquisas recentes (CRUZ, et al., 2013; AKASH, REHMAN, CHEN, 2013; YANG, et al., 2014) vêm demonstrando associação entre os processos inflamatórios que ocorrem em doenças metabólicas e o desenvolvimento de desordens da

motilidade gastrointestinal, como por exemplo a gastroparesia observada em diabéticos. Esses marcadores não são capazes de demonstrar a magnitude da inflamação em diferentes tecidos periféricos, porém estão correlacionados com quadro de resistência à insulina e servem como preditores de progressão do DM2 (NAVARRO, MORA, 2006). Estudos envolvendo tanto modelos animais quanto humanos com DM identificaram elevados níveis de inflamação associado ao retardo do esvaziamento gástrico (INADA, et al., 2006; KING, et al., 2008; CRUZ, et al., 2013).

Essas citocinas podem afetar a função gástrica motora por alteração da transmissão neuronal ou indiretamente por ativação de neurônios no núcleo do trato solitário com subsequente modulação da via motora vagal eferente (VANHEEL, FARRÉ, 2013).

No estudo de Emch, Hermann e Rogers (2000) foi observado que o TNF- α pode induzir estase gástrica persistente por agir como um hormônio capaz de modular a via intrínseca vago-vagal. O núcleo do trato solitário recebe informações do trato gastrointestinal via nervo vago, onde esses sinais aferentes excitam de maneira uniforme os neurônios do NTS que inibem os neurônios do núcleo motor dorsal, promovendo tônus excitatório vagal no estômago. Este reflexo vago-vagal (por exemplo o reflexo de acomodação gástrica), controla o estômago através de sinal produzidos no núcleo do trato solitário.

No nosso estudo, a realização de exercício físico foi responsável pela redução da inflamação por meio da diminuição dos níveis teciduais de IL-1 β no fundo do estômago (Exercício + 0%) e EDL (Exercício + 5%), de TNF- α no EDL (Exercício + 0% e 5%) e IL-6 no duodeno (Exercício + 5%).

É bem descrito que a hiperglicemia está diretamente relacionada a redução do esvaziamento gástrico (MACGREGOR, et al., 1976). Em indivíduos com diabetes tipo 1 o retardo no esvaziamento gástrico têm sido relatado estar associado a aumento nos níveis de glicemia e de insulina (Parthasarath, et al., 2016; Halland, et al., 2016). O tempo de esvaziamento gástrico pode ser modulado por alterações agudas na concentração de glicose sanguínea, tendo em vista que um quadro de hipoglicemia pode levar à aceleração do esvaziamento, enquanto que o retardo do esvaziamento gástrico está associado ao quadro de hiperglicemia, em adição a presença de neuropatia autonômica vagal (SCHVARCZ et al, 1997; FERREIRA JR,

et al., 2001; PHILLIPS, et al, 2014), agindo assim como moduladores da motilidade gastrointestinal.

No estudo de Schvarcz et al (1997) foi observado ainda que o retardo do esvaziamento ocorreu tanto nos indivíduos normais quanto em indivíduos diabéticos com hiperglicemia, indicando que o retardo nessa situação não é mediado por alterações na insulina plasmática, e que este retardo observado serve para regular o aumento da glicose sanguínea no período pós-prandial.

No nosso estudo observamos que os ratos tratados com dexametasona apresentaram aumento na retenção gástrica, e que a realização exercício físico com ou sem sobrecarga associado ao tratamento foi eficaz em reduzir a retenção gástrica nos animais tratados com dexametasona, bem como pelo uso de glibenclamida.

O exercício físico tem a capacidade de promover alterações nos níveis de glicose sanguínea e na taxa de retenção gástrica. Um dos possíveis mecanismos envolvidos nessas alterações seria por meio do controle autonômico. A realização de exercício físico promove adaptações na atividade vagal, melhorando o funcionamento do sistema nervoso autônomo e promovendo regulação autonômica cardiovascular e gastrointestinal (HAUTALA, KIVINIEMI, TULPPO, 2009; WANG, et al., 2010).

O nervo vago é considerado o componente principal no controle da motilidade gastrointestinal, sendo que a diminuição do tônus vagal pode favorecer a hipomotilidade esofageal e surgimento de distúrbios na motilidade gastrointestinal (THAYER, STERNBERG, 2006). Aferentes vagais são ativados por hormônios gastrointestinais e pancreáticos e estão envolvidos na regulação da ingestão alimentar, secreção exócrina e endócrina pancreática e geração de ritmo cardíaco e respiratório (CUNNINGHAM, et al., 1991).

Além disso, especula-se também a relação de alteração no tônus vagal gastrointestinal com o tônus vagal cardíaco, pois estão associados com aumento dos níveis de glicose de jejum, de excreção urinária de cortisol e de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda (BONAZ, SINNIGERM, PELLISSIER, 2016).

Outro mecanismo que pode estar envolvido com a alteração na retenção gástrica observada no presente estudo, é o da ação dos mineralocorticoides, hormônios chaves envolvidos na regulação da homeostase de Na^+ , K^+ e, conseqüentemente, regulando o volume intravascular (LANG, 2014). Os mineralocorticoides são responsáveis pelo aumento da condutância de Na^+ na

membrana luminal, pela ativação da absorção de Na^+ , da secreção de K^+ e pela diferença de potencial na mucosa gástrica. Esses processos estão associados com o transporte de elétrons no estômago, aumentando a secreção de ácido gástrico pelo fluxo aumentado de Na^+ , K^+ , Cl^- e HCO_3^- . A acidificação do estômago está associada ao desenvolvimento de disfunções gástricas, tais como dismotilidade gástrica, retardo do esvaziamento gástrico e hipersensibilidade gástrica (KATO, et al. 1999; FARMAN, BOCCHI, 2000; KETO, et al., 2012).

7 CONCLUSÕES

- O uso crônico de dexametasona altera o consumo alimentar e aumenta a taxa de retenção gástrica em ratos.
- O exercício físico mostrou-se eficiente na prevenção do retardo do esvaziamento gástrico de ratos tratados com dexametasona.
- O exercício físico foi responsável por melhorar o quadro de hiperglicemia induzido pelo tratamento com dexametasona.
- O tratamento com dexametasona reduziu o apetite e o peso corporal, levando a alterações nos parâmetros murinométricos e nutricionais de ratos tratados com dexametasona e submetidos ou não a exercício físico.
- O tratamento com dexametasona em ratos submetidos ou não a exercício físico foi eficaz em reduzir os níveis de citocinas próinflamatória IL-1 β , IL-6 e TNF- α .

REFERÊNCIAS

- AGOSTINHO, M., AMÉRICO, M.F., MARQUES, R.G., ZANDONÁ, E.A., STELZER, M., CORÁ, L.A., ANDREIS, U., OLIVEIRA, R.B., MIRANDA, J.R.A. AC biosusceptometry as a method for measuring gastric contraction. *32nd Annual International Conference of the IEE EMBS*. 2010. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5627855/> Accessed 20.03.2017.
- AKASH, M.S.H., REHMAN, K., & CHEN, S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cel Bioche*. v.114, p.525-531, 2013.
- AMERICO, M.F., MARQUES, R.G., ZANDONÁ, E.A., ANDREIS, U., STELZER, M., CORÁ, L.A., OLIVEIRA, R.B., MIRANDA, J.R.A. Validation of ACB *in vitro* and *in vivo* as a biomagnetic method for measuring stomach contraction. *Neurogastroenterol Motil*. v.22, p.1340-e374, 2010.
- ANDRIKOPOULOS, S., BLAIR, A.R., DELUCA, N., FAM, B.C., PROIETTO, J. Evaluating the glucose tolerance test in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. v.195, p.E1323-E1332, 2008.
- ANTUNES NETO, J.M.F., NADER, B.B. Síndrome metabólica e exercício físico: fatores relacionados à resistência à insulina. *Efdeportes.Com, Revista Digital*. v.17, n.172, p.1-10, 2012. Disponível em: <http://www.efdeportes.com> acessado em 21.02.2017.
- ARAUJO, G.G.; PAPOTI, M.; DELBIN, M.A.; ZANESCO, A.; GOBATTO, C.A. Physiological adaptations during endurance training below anaerobic threshold in rats. *Eur J Appl Physiol*. v.113, p. 1859-1870, 2013.
- ARSHADI, S., AZARBAYJANI, M.A., HAJAGHAALIPOR, F., YUSOF, A., PEERI, M., BAKHTIYARI, S., STANNARD, R.S., OSMAN, N.A.A., DEHGHAN, F. Evaluation of *Trigonella foenum-graecun* extract in combination with swimming exercise compared to glibenclamida consumption on type 2 diabetic rodents. *Food Nutr Res*. v.59, p.29717, 2015.
- ARTIOLI, G.G., BERTUZZI, R.C., ROSCHEL, H., MENDES, S.H., LANCHI JR, A.H., FRANCHINI, E. Determining the contribution of the energy systems during exercise. *J Vis Exp*. v.61, p.1-5, 2012.
- BAE, J.C., CHO, N.H., SUH, S., KIM, J.H., HUR, K.Y., JIN, S.M. & LEE, M.K. Cardiovascular disease incidence, mortality and case fatality related to diabetes and metabolic syndrome: a community-based prospective study (Ansung-Ansan cohort 2001-12). *J Diabetes*. v. 7, p. 791-799, 2015.
- BAID, S.K., NIEMAN, L.K. Therapeutic doses of glucocorticoids: implications for oral medicine. *Oral Dis*. v.12, p.436-442, 2006.
- BALDUCCI, S., ZANUSO, S., CARDELLI, P., SALVI, L., BAZURO, A., PUGLIESE, L., MACCORRA, C., IACOBINI, C., CONTI, F.G., NICOLUCCI, A. & PUGLIESE, G. Effect of high- versus low-intensity supervised aerobic and resistance training on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetes; the Italian diabetes and exercise study (IDES). *PLoS One*, v.7, n.11, p.1-9, 2012.

BALLONE, GJ. Sintomas do estresse. Psiqweb. 2015. Disponível em: www.psiqweb.med.br, acessado em 14.03.2017.

BAREL, M., PEREZ, O.A.B., GIOZZET, V.A., RAFACHO, A., BOSQUEIRO, J.R., & do AMARAL, S.L. Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. *Eur J Appl Physiol*, v.108, p.999-1007, 2010.

BARRÈS R, YAN J, EGAN B, TREEBAK JT, RASMUSSEN M, FRITZ T, CAIDAHL K, KROOK A, O'GORMAN DJ, ZIERATH JR. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell Metab*. v.15, n.3, p.405-11, 2012.

BATTISTON, F.G., DOS SANTOS, C., BARBOSA, A.M., SEHNEM, S., LEONEL, E.C.R., TABOGA, S.R., ANSELMO-FRANCI, J.A., LIMA, F.B., & RAFACHO, A. Glucose homeostasis in rats treated with 4-vinylcyclohexene diepoxide is not worsened by dexamethasone treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. v.165, p.170-181, 2016.

BEAUDRY, J.L., RIDDELL, M.C. Effects of glucocorticoids and exercise on pancreatic β -cell function and diabetes development. *Diabetes Metab Res Rev*. v.28, p.560-573, 2012.

BERNSTEIN, G. The diabetic stomach: management strategies for clinicians and patients. *Diabetes spectr*. v.13, p.1-11, 2000.

BÖHM, A., WEIGERT, C., STAIGER, H. & HÄRING, H-U. Exercise and diabetes: relevance and causes for response variability. *Endocrine*, v.51, p.390-401, 2016.

BONAZ, B., SINNIGER, V., PELLISSIER, S. Vagal tone: effects on sensitivity, motility, and inflammation. *Neurogastroenterol Motil*. v.28, p.455-462, 2016.

BROUNS, F., BECKERS, E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. *Sports Med*. V.15, n.4, p.242-257, 1993.

BURÈN, J., LIU, H-X, JENSEN, J., ERIKSSON, J.W. Dexamethasone impairs insulin signaling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes. *Eur J Endocrinol*. v.146, p.419-429, 2002.

BUTCHER JD. Runner's diarrhea and other intestinal problems of athletes. *Am Fam Physician*. v.48, p. 623-627, 1993.

CADORE, E.L., LHULLIER, F.L.R., BRENTANO, M.A., DA SILVA, E.M., AMBROSINI, M.B., SPINELLI, R., SILVA, R.F., KRUEL, L.F.F.M. Hormonal responses to resistance exercise in long-term trained and untrained middle-aged men. *J Strength Cond Res*. v.22, n.5, p.1617-1624, 2008.

CALDEFIE-CHÉZET, F., MOINARD, C., MINET-QUINARD, R., GACHON, F., CYNOBER, L., & VASSON, M-P. Dexamethasone treatment induces long-lasting hyperleptinemia and anorexia in old rats. *Metabolism*, v.50, n.9, p.1054-1058, 2001.

- CAMILLERI, M. Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients. *Gastroenterol Clin North Am.* v.36, p. 649-664, 2007.
- CAMPBELL, J.E., FEDIUC, S., HAWKE, T.J., & RIDDELL, M.C. Endurance exercise training increases adipose tissue glucocorticoid exposure: adaptations that facilitate lipolysis. *Metabolim.* v.58, p.651-660, 2009.
- CAMPOS, C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequelae. *Postgrad Med.* v.124, n.6, p.90-97, 2012.
- CAMPOS, M.T.F.S., MONTEIRO, J.B.R., ORNELAS, A.P.R.C. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. *Rev Nutr Campinas.* v.13, n.3, p.157-165, 2000.
- CAPUTO, F., DE OLIVEIRA, M.F.M., GRECO, C.C., DENADAI, B.S. Exercício aeróbio: aspectos bioenergéticos, ajustes fisiológicos, fadiga e índices de desempenho. *Ver Bras Cineantropom Desempenho Hum.* v.11, n.1, p.94-102, 2009.
- CASEY, E., MISTRY, D.J., MACKNIGHT, J.M. Training room management of medical conditions: sports gastroenterology. *Clin Sports Med.* v.24, p.525-540, 2005.
- CHANG, F-Y., LU, C-L., LEE, S-D., DOONG, M-L., YEH, J-Y., & WANG, P.S. Interaction of carbohydrate metabolism and rat liquid gastric emptying in sustained running. *J Gastroenterol Hepatol.* v.21, p;831-836, 2006.
- CHOI, S.B., JANG, J.S., HONG, S.M, JUN, D.W., & PARK, S. Exercise and dexamethasone oppositely modulate β -cell function and survival via independent pathways in 90% pancreatectomized rats. *J Endocrinol.* v.190, p.471-482, 2006.
- CHRUVATTIL, R., BANERJEE, S., NATH, S., MACHHI, J., KHARKWAL, G., YADAV, M.R., & GUPTA, S. Dexamethasone alters the appetite regulations via induction of hypothalamic insulin resistance in rat brain. *Mol Neurobiol.* 2016. doi:10.1007/s12035-016-0251-2.
- COBELLI, C., MAN, C.D., SPARACINO, G., MAGNI, L., DE NICOLAO, G., KOVATCHEV, B.P. Diabetes: models, signals and control. *IEEE Rev BiomedEng.* v.2, p.54-96, 2009.
- COOPER, M.S., SEIBEL, M.J., ZHOU, H. Glucocorticoids, bone and energy metabolism. *Bone.* v.82, p.64-68, 2015.
- CORMIE, P., MCGUIGAN, M.R. & NEWTON, R.U. (2011). Developing maximal neuromuscular power: Part 1--biological basis of maximal power production. *Sports Med,* v.41, n.1, p.17-38, 2011.
- CRUZ, N.G., SOUSA, L.P., SOUSA, M.O., PIETRANI, N.T., FERNANDES, A.P. & GOMES, K.B. The linkage between inflammation and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* v.99, p.85-92, 2013.
- CUNNINGHAM, K.M., HOROWITZ, M., RIDELL, P.S., MADDERN, G.J., MYERS, J.C., HOLOWAYR.H., WISHART, J.M., JAMIESON, G.G. Relations among

autonomic nerve dysfunction, oesophageal motility, and gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. v.32, p.1436-1440, 1991.

DA LUZ, G., FREDERICO, M.J.S., DA SILVA, S., VITTO, M.F., CESCO NETTO, P.A., DE PINHO, R.A. PAULI, J.R., SILVA, A.S.R., CINTRA, D.E., ROPELLE, E.R., DE SOUZA, C.T. Endurance exercise training ameliorates insulin resistance and reticulum stress in adipose and hepatic tissue in the obese rats. *Eur J Appl Physiol*. v.111, p.2015-2023, 2011.

DA SILVA, E., NATALI, A.J., DA SILVA, M.F., GOMES, G.J., DA CUNHA, D.N.Q., TOLEDO, M.M., DRUMMOND, F.R., RAMOS, R.M.S., DOS SANTOS, E.C., NOVAES, R.D., DE OLIVEIRA, L.L., MALDONADO, I.R.S.C. Swimming training attenuates the morphological reorganization of the myocardium and local inflammation in the left ventricle of growing rats with untreated experimental diabetes. *Pathol Res Pract*. v.212, n.4, p.325-334, 2016.

DE MOURA, L.P., GURJÃO, A.L.D., JAMBASSI FILHO, J.C., MIZUNO, J., SUEMI, C., DE MELLO, M.A.R. *Spirulina*, exercício e controle da glicemia em ratos diabéticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.56, n.1, p.25-32, 2012.

DE OLIVEIRA, E.P., BURINI, R.C. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care*. v.12, p.533-538, 2009.

DELA, F., von LINTSTOW, M.E., MIKINES, K.J., GALBO, H. Physical training may enhance β -cell function in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. v.287, E1024-E1031, 2004.

DELAUNAY, F., KHAN, A., CINTRA, A., DAVANI, B., LING, Z-C., ANDERSSON, A., ÖSTENSON, C-G., GUSTAFSSON, J-A., EFENDIC, S., OKRET, S. Pancreatic β cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest*. v.100, p.2094-208, 1997.

DICKMAN, R., KISLOV, J., BOAZ, M., RON, Y., BENIASHVILI, Z., RAZ, I., BAIGEL, I., NIV, Y. & WAINSTEIN, J. Prevalence of symptoms suggestive of gastroparesis in a cohort of patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, v.27, p.376-379, 2013.

DIONISIO, T.J., LOUZADA, J.C.A., VISCELLI, B.A., DIONISIO, E.J., MARTUSCELLI, A.M., BAREL, M., PEREZ, O.A.B., BOSQUEIRO, J.R., BROZOSKI, D.T., SANTOS, C.F., & AMARAL, S.L. Aerobic training prevents dexamethasone-induced peripheral insulin resistance. *Horm Metab Res*. v.46, n.7, p.484-489, 2014.

DIPIETRO, L. Physical activity, body weight, and adiposity: an epidemiologic perspective. *Exerc Sport Sci Rev*. v.23, p.275-303, 1995.

DUJIĆ Z, IVANCEV V, VALIC Z, BAKOVIC D, MARINOVIĆ-TERZIĆ I, ETEROVIĆ D, WISLØFF U. Postexercise hypotension in moderately trained athletes after maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc*. v.38, n.2, p.318-22, 2006.

EBRAHIMI, M., KAZEMI-BAJESTANI, S.M.R., GHAYOUR-MOBARHAN, M., MOOHEBATI, M., PAYDAR, R., AZIMI-NEZHAD, M., ESMAILY, H.O. & FERNS, G.A.A. Metabolic syndrome may not be a good predictor of coronary artery

disease in the Iranian population: population-specific definitions are required. *ScientificWorldJournal*. v. 9, p. 86-96, 2009.

EGAN, B. & ZIERATH, J.R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. v.17, p.162-184, 2013.

EGBUONU, A.C.C. Sub-chronic concomitant ingestion of L-arginine and monosodium glutamate improves feed efficiency, lipid metabolism and antioxidant capacity in male wistar rats. *Pak J Biol Sci*. v.15, n.6, p.301-305, 2012.

FARMAN, N., BOCCHI, B. Mineralocorticoid selectivity: molecular and cellular aspects. *Kidney Int*. v.57, p.1364-1369, 2000.

FARIA, C.D.C., LONGUI, C.A. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticóides. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.50, n.6 p.983-995, 2006.

FEBRAIO, M.A., PEDERSEN, B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*. v. 16, p.1335-1347, 2002.

FELDMAN, M. & SCHILLER, L.R. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. v.98, p.378-384, 1983.

FERREIRA JR, M., BROWNING, K.N., SAHIBZADA, N., VERBALIS, J.G., GILLIS, R.A., TRAVAGLI, R.A. Glucose effects on gastric motility and tone evoked from the rat dorsal vagal complex. *J Physiol*. v.536, n.1, p.141-152, 2001.

FOLLAND, J.P. & WILLIAMS, A.G. The adaptations to strength training: morphological and neurological contributions to increased strength. *Sports Med*. v.37, n.2, p.145-168, 2007.

FRASER, R.J., HOROWITZ, M., MADDOX, A.F., HARDING, P.E., CHATTERTON, B.E. & DENT, J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, v.33, p.675-680, 1990.

FRIESEN, C.A., LIN, Z., SINGH, M., SINGH, V.SCHURMAN, J.V., BURCHELL, N., COCJIN, J.T., MCCALLUM, R.W. Antral inflammatory cells, gastric emptying and eletrogastrography in pediatric functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. v.53, p.2634-2640, 2008.

FROSIG, C., ROSE, A.J., TREEBAK, J.T., KIENS, B., RITCHER, E.A., WOJTASZEWSKI, J.F.P. Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle. *Diabetes*. v.56, p.2093-2102, 2007.

GABRIEL, D.A., KAMEN, G., FROST, G. Neural adaptations to resistive exercise: mechanisms and recommendations for training pratices. *Sports Med*. v.36, n.2, p.133-149, 2006.

GASTIN, P.B. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med*. v.31, n.10, p.725-741, 2001.

GEER, E.B., ISLAM, J., BUETTNER, C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. v.43, n.1, p.75-102, 2014.

- GEISLER, S.A., FELISBERTO-JUNIOR, A.M., TAVORI, T.M., CARRARA, M.A., CURTI, R. BAXOTTE, R.B. Participation of the liver gluconeogenesis in the glibenclamide-induced hypoglycaemia in rats. *Cell Biochem Funct.* v.29, p.81-86, 2011.
- GHIASI, R., SOUFI, F.G., SOMI, M.H., MOHADES, G., BAVIL F.M., NADERI, R., ALIPOUR, M.R. Swim training improves HOMA-IR in type 2 diabetics induced by high fat diet and low dose of streptozotocin in male rats. *Adv Pharm Bull.* v.5, n.3, p. 379-384, 2015.
- GIL SM, YAZAKI E, EVANS DF. Aetiology of running-related gastrointestinal dysfunction. How far is the finishing line? *Sports Med.* v.26, p. 365-378, 1998.
- GOEDECKE, J.H., & MICKLESFIELD, L.K. The effect of exercise on obesity, body fat distribution and risk for type 2 diabetes. *Med Sports Sci*, v.60, p.82-93, 2014.
- GOLUBIC, R., EKELUND, U., WIJNDAELE, K., LUBEN, R., KHAW, K-T., WAREHAM, N.J., BRAGE, S. Rate of weight gain predicts change in physical activity levels: a longitudinal analysis of the EPIC-Norfolk cohort. *Int J Obes.* v.37, n.3, p. 404-409, 2013.
- GONG, H., HAN, Y-W.H., SUN, L., ZHANG, Y., ZHANG, E-Y., LI, Y., ZHANG, T-M. The effects of energy intake of four different feeding patterns in rats. *Exp Biol Med.* v.241, p.52-59, 2016.
- GOUNARIDES, J.S., KORACH-ANDRÉ, M., KILLARY, K., ARGENTIERI, G., TURNER, O., LAURENT, D. Effect of dexamethasone on glucose tolerance and fat metabolism in a diet-induced obesity mouse model. *Endocrinology.* v.149, p.758-766, 2008.
- GRITTI, I., BANFI, G., ROI, G.S. Pepsinogens: physiology, pharmacology pathophysiology and exercise. *Pharmacol Res.* v.41, n.3, p.265-281, 2000.
- GUTNIAK, M.K., JUNTTI-BERGGREN, L., HELLSTROM, P.M., GUENFI, A., HOLST, J.J., EFENDIC, S. Glucagon-like peptide-1 enhances the insulinotropic effect of glibenclamide in NIDDM patients and in the perfused rat pancreas. *Diabetes Care.* v.19, n.8, p.857-863, 1996.
- HAGHANI, K., BAKHTIYARI, S., MOHAMMADPOUR, J.D. Alterations in plasma glucose and cardiac antioxidant enzymes activity in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of *Trigonella foenum-graecum* extract and swimming training. *Can J Diabetes.* v.40, n.2, p.135-142, 2016.
- HALL, K.E., MCDONALD, M.W., GRISÉ, K.N., CAMPOS, O.A., NOBLE, E.G., MELLING, C.W.J. The role of resistance and aerobic exercise training on insulin sensitivity measures in STZ-induced type 1 diabetic rodents. *Metabolism.* v.62, p.1485-1494, 2013.
- HALLAND, M. & BHARUCHA, A.E. Relationship between control of glycemia and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* v.14, p.929-936, 2016.

- HALVORSEN, F.A.; LYNG, J.; RITLAND, S. Gastrointestinal bleeding in marathon runners. *Scand J Gastroenterol.* v.21, n. 4, p. 493-7, 1984.
- HALVORSEN, F.A.; LYNG, J.; GLOMSAKER, T.; RITLAND, S. Gastrointestinal disturbances in marathon runners. *Br J Sports Medicine.* v.24, n.4, p.266-8, 1990.
- HARDY, R.S., FILER, A., COOPER, M.S., PARSONAGE, G., RAZA, K., HARDIE, D.L., RABBIT, E., STEWART, P.M., BUCKLEY, C.D., HEWISON, M. Differential expression, function and response to inflammatory stimuli of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in human fibroblasts: a mechanism for tissue-specific regulation of inflammation. *Arthritis Res Ther.* v.8, n.4, R108, 2006.
- HAUTALA, A.J., KIVINIEMI, A.M., TULPPO, M.P. Individual responses to aerobic exercise: the role of the autonomic nervous system. *Neurosci Biobehav Rev.* V.33, p.107-115, 2009.
- HAWLEY, J.A. & LESSARD, S.J. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol.* v.192, p.127-135, 2008.
- HIRABARA, S.M., SILVEIRA, L.R., ABDULKADER, F., CARVALHO, C.R.O., PROCOPIO, J. Time-dependent effects of fatty acids on skeletal muscle metabolism. *J Cell Physiol.* v.210, p.7-15, 2007.
- HOJLUND, K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J.* v.61, n.7, pB4890 2014.
- HOROWITZ, M., DENT, J. Disordered gastric emptying: mechanical basis assessment and treatment. *Baillière Clin Gastroenterol.* v.5, n.2, 1991.
- HU, L., MASLANIK, T., ZEREBECKYJ, M., PLATO, C.F. Evaluation of bioimpedance spectroscopy for the measurement of body fluid compartment volumes in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods.* v.65, p.75-82, 2012.
- INADA, T., HAMANO, N., YAMADA, M., SHIRANE, A., & SHINGU, K. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α in delayed gastric emptying and gastrointestinal transit induced by lipopolysaccharide in mice. *Braz J Med Biol Res.* v.39, p.1425-1434, 2006.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF - Diabetes Atlas. 7thed. 2015.
- IWASAKI, Y., TAKAYASU, S., NISHIYAMA, M., TSUGITA, M., TAGUCHI, T., ASAI, M., YOSHIDA, M., KAMBAYASHI, M., & HASHIMOTO, K. Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of a multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type I) gene. *Mol Cell Endocrinol.* v.285, p.10-18, 2008.
- JIANG, S., REN, D., LI, J., YUAN, G., LI, H., XU, G., HAN, X., DU, P. & AN, L. Effects of compound K on hyperglycemia and insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus. *Fitoterapia.* v.95, p.58-64, 2014.
- JONES, K.L., RUSSO, A., STEVENS, J.E., WISHART, J.M., BERRY, M.K., HOROWITZ, M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care.* v.24, p.1264-1269, 2001.

JURUENA, M.F., CLEARE, A.J, PARLANTE, C.M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. *Res Bras Psiquiatr.* v.26, n.3, p.189-201, 2004.

KAHN, S.E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*, v.46, p.3-19, 2003.

KARALLIEDDE, J. & GNUDI, L. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, v.31, p. 206-213, 2016.

KASHYAP, P., FARRUGIA, G. Diabetic gastroparesis: what we learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut.* v.59, n.12, p.1716-1726, 2010.

KASTORINI, C.M., PANAGIOTAKOS, D.B., GEORGOUSOPOULOU, E. LASKARIS, A., SKOURLIS, N., ZANA, A., CHATZINIKOLAOU, C., CHRYSOHOOU, C., PUDDU, P.E., PITSAVOS, C., TOUSOULIS, D. & STEFANADIS, C. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* v.26, n.3, p.223-231. 2016.

KATO, K., SASANO, H., OHARA, S., SEKINE, H., MOCHIZUKI, S., MUNE, T., YASUDA, K., NAGURA, H., SHIMOSEGAWA, T., TOYOTA, T., KROZOWSKI, Z. Coexpression of mineralocorticoid receptors and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 in human gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab.* v.84, p. 2568-2573, 1999.

KETO, Y., HIRATA, T., TAKEMOTO, Y., YAMANO, M., YOKOYAMA, T. Influence of gastric acid on gastric emptying and gastric distension-induced pain response in rats – effects of famotidine and mosapride. *Gastroenterol Motil.* v.24, p.147-154, 2012.

KAUL, K., APOSTOLOPOULOU, M., RODEN, M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism.* v.64, p.1629-1639, 2015.

KAUR, K., HARDY, R., AHASAN, M.M., EIJKEN, M., VAN LEEUWEN, J.P., FILER, A., THOMAS, A.M., RAZA, K., BUCKLEY, C.D., STEWART, P.M., RABBITT, E.H., HEWISON, M., COOPER, M.S. Synergistic induction of local glucocorticoid generation by inflammatory cytokines and glucocorticoids: implications for inflammation associated bone loss. *Ann Rheum Dis.* v.69, p.1185-1190, 2010.

KAUTZKY-WILLER, A. & HANDISURYA, A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter! *Eur J Clin Invest.* v.39, n.8, p.631-648, 2009.

KAZEMI-BAJESTANI, S.M.R., TAYEFI, M., EBRAHIMI, M., HEIDARI-BAKAVOLI, A.R., MOONHEBATI, M., PARIZADEH, S.M.R., ESMAEILI, H., FERNS, G.A.A. & GHAYOUR-MOBARHAN, M. The prevalence of metabolic syndrome increases with serum high sensitivity C-reactive protein concentration in individual without a history of cardiovascular disease: a report from a large Persian cohort. *Ann Clinical Biochem.* 0(0), 1-5. 2017. doi: 10.1177/0004563216676842.

- KENNEY MJ, SEALS DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension*. v.22, n.5, p.653-64, 1993.
- KHOO, J., RAYNER, C.K., FEINLE-BISSET, C., JONES, K.L., HOROWITZ, M. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. v.22, p.1270-1278, 2010.
- KING, G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol*. v.79, n.8, p.1527-1534, 2008.
- KORISH, A.A. The antidiabetic action of camel milk in experimental type 2 diabetes mellitus: an overview on the changes in incretins hormones, insulin resistance, and inflammatory cytokines. *Horm Metab Res*. v.46, p.404-411, 2014.
- KRISHNAN, B., BABU, S., WALKER, J., WALKER, A.B., PAPPACJAN, J.M. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. v.4, n.3, p.51-63, 2013.
- KRUG, A.L.O., MACEDO, A.G., ZAGO, A.S., RUSH, J.W.E., SANTOS, C.F., AMARAL, S.L. High-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy. *Muscle Nerve*. v.53, p.779-788, 2016.
- LANG, P.A., SCHNIEOO, R., KIRCHHOFF, P., SOCRATES, T., SIDANI, S.M., GEIBEL, J.P. PI3 kinase dependent stimulation of gastric acid secretion by dexamethasone. *Cell Physiol Biochem*. v.20, p.527-534, 2007.
- LANG, F. On the pleotropic actions of mineralocorticoids. *Nephron Physiol*. v.128, p.1-7, 2014.
- LAUGHLIN, M.H., BOWLES, D.K., & DUNCKER, D.J. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v.302, p.H10-H23, 2012.
- LIU, C., GUAN, J., KANG, Y., XIU, H., CHEN, Y., DENG, B., LIU, K. Inhibition of dehydration-induced water intake by glucocorticoids is associated with activation of hypothalamic natriuretic peptide receptor-A in rat. *PLoS One*. v.5, n.12, p.e15607, 2010. doi:10.1371/journal.pone.0015607.
- LYSI, J., ISRAELELI, E., STRAUSS-LIVIATAN, N., GOLDIN, E. Relationships between hypoglycaemia and gastric emptying abnormalities in insulin-treated diabetic patients. *Neurogastroenterol Motil*. v.18, p.433-440, 2006.
- MACEDO, AG; KRUG, ALO; HERRERA, NA; ZAGO, AS; RUSH, JWE; AMARAL, SL. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in flexor hallucis longus muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol*. v.143, p.357-364. 2014.
- MACGREGOR, I.L., GUELLER, R., WATTS, H.D., MEYER, J.H. The effect of acute hyperglycemia in gastric emptying in man. *Gastroenterology*. v.70, n.2, p.190-196, 1976.
- MANCHADO, F.B., GOBATTO, C.A., CONTARTEZE, R.V.L., PAPOTI, M., & MELLO, M.A.R. (2005). Maximal lactate steady state in running rats. *J Exerc Physiol Online*, 8, 29-35.

MARATHE, C.S., RAYNER, C.K., JONES, K.L, HOROWITZ, M. Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones. *Diabetes Care*. v.36, p.1396-1405, 2013.

MCKENZIE, D.C. Respiratory physiology: adaptations to high-level exercise. *Br J Sports Med*. v.46, p.381-384, 2012.

MINET-QUINARD, R., MOINARD, C., VILLIE, F., WALRAND, S., VASSON, M-P., CHOPINEAU, J., & CYNOBER, L. Kinetic impairment of nitrogen and muscle glutamine metabolisms in old glucocorticoids-treated rats. *Am J Physiol*. v.276, p. E558-E564, 1999.

MITRI, J., HAMDY, O. Diabetes medications and body weight. *Expert Opin Drug Saf*. v.8, n.5, p.573-584, 2009.

MOLANOURI SHAMSI, M., HASSAN, Z.H., GHARAKHANLOU, R., QUINN, L.S., AZADMANESH, K., BAGHERSAD, L., ISANEJAD, A., MAHDAVI, M. Expression of interleukin-15 and inflammatory cytokines in skeletal muscles of STZ-induced diabetic rats: effect of resistance exercise training. *Endocrine*. v.46, p.60-69, 2014.

MONTGOMERY, P.A. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptoms Control*. v.7, n.2, p.11-35, 1999.

MOSES, F.M. The effect of exercise on the gastrointestinal tract. *Sports Med*. v.9, n.3, p.159-172, 1990.

MUNIZ, GS. Dieta hipocalórica na vida perinatal: consequências no crescimento e desenvolvimento neuromotor da prole quando submetida ou não a atividade aquática. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Pernambuco, 2011.

NAVARRO, J.F. & MORA, C. Diabetes, inflammation, proinflammatory cytokines, and diabetic nephropathy. *ScientificWorldJournal*, v.6, p.908-917, 2006.

NERY, C.S., PINHEIRO, I.L., MUNIZ, G.S., VASCONCELOS, D.A.A., FRANÇA, S.P., NASCIMENTO, E. Medidas murinométricas e eficiência alimentar em ratos provenientes de ninhadas reduzidas na lactação e submetidos ou não ao exercício de natação. *Rev Bras Med Esporte*. v.17, n.1, p.49-55, 2011.

NESHER, R., ANTEBY, E., YEDOVIZKY, M., WARWAR, N., KAISER, N., CERASI, E. β -cell protein kinases and the dynamics of the insulin response to glucose. *Diabetes*. v.51, sup.1, p. S68-S73, 2002.

NICASTRO H, ZANCHI NE, DA LUZ CR, DE MORAES WM, RAMONA P, DE SIQUEIRA FILHO MA, CHAVES DF, MEDEIROS A, BRUM PC, DARDEVET D, LANCHAH JR. Effects of leucine supplementation and resistance exercise on dexamethasone-induced muscle atrophy and insulin resistance in rats. *Nutrition*. v.28, n.4, p.465-71, 2012.

NICASTRO, H., DA LUZ, C.R., CHAVES, D.F.S., DAS NEVES, W. VALENTE, K.S., LANCHAH JR, A.H. Leucine supplementation combined with resistance exercise improves the plasma lipid profile of dexamethasone-treated rats. *Lipids Health Dis*. v.11, n.7, p.1-3, 2012.

- NOVELLI, E.L.B., DINIZ, Y.S., GALHARDI, C.M., EBAID, G.M.X., RODRIGUES, H.G., MANI, F., FERNANDES, A.A.H., CICOGNA, A.C., & NOVELLI FILHO, J.L.V.B. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim*. v.41, p.111-119, 2007.
- NOVELLI, M., POCAI, A., CHIellini, C., MAFFEI, M., MASIello, P. Free fatty acids as mediators of adaptative compensatory responses to insulin resistance in dexamethasone-treated rats. *Diabetes Metab Res Rev*. v.24, p.155-164, 2008.
- NOVELLI, M., TATA, V.D., BOMBARA, M., LORENZINI, A., MASINI, M., POLLERA, M. BERGAMINI, E., & MASIello, P. Insufficient adaptative capability of pancreas endocrine function in dexamethasone-treated ageing rats. *J Endocrinol*. v.162, p.425-432, 1999.
- NUNES, E.A., GONÇALVES-NETO, L.M., FERREIRA, F.B.D., DOS SANTOS, C., FERNANDES, L.C., BOSCHERO, A.C., CALDER, P.C., & RAFACHO, A. Glucose intolerance induced by glucocorticoid excess is further impaired by co-administration with β -Hydroxy- β -methylbutyrate in rats. *Appl Physiol Nut. Metab*. v.38, p.1137-1146, 2013.
- ODEGAARD, J.I., CHAWLA, A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. v.339, n.6116, p. 172-177, 2013.
- OGAWA, A., JOHNSON, J.H., OHNEDA, M., MCALLISTER, C.T., INMAN, L., ALAM, T., UNGER, R.H. Roles of insulin resistance and β -cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J Clin Invest*. v.90, p.497-504, 1992.
- OLIVEIRA, A.G., ARAUJO, T.G., CARVALHO, B.M., GUADAGNINI, D., ROCHA, G.Z., BAGAROLLI, R.A., CARVALHEIRA, J.B.C., SAAD, M.J.A. Acute exercise induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization in diet-induced obese rats. *Obesity*. v.21, p.2545-2556, 2013.
- OLOYEDE, O.B., AJIBOYE, T.O., ABDUSSALAM, A.F., ADELEYE, A.O. *Blighia sapida* leaves halt elevated blood glucose, dyslipidemia and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. v.18, p.309-319, 2014.
- ONG, S.L.H., ZHANG, Y., SUTTON, M, WHITWORTH, J.A. Hemodynamics of dexamethasone-induced hypertension in rats. *Hipertens Res*. v.32, p.889-894, 2009.
- OTTAWAY, C.A. Role of the neuroendocrine system in cytokine pathways in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. v.10,suppl 2, p.10-15, 1996.
- PANDEY, A.K., GUPTA, P.P., LAL, V.K. Preclinical evaluation of hypoglycemic activity of *Ipomoea digiata* tuber in streptozotocin-induced diabetics rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. v.24, n.1, p.35-39, 2014.
- PARK, S., JANG, J.S., JUN, D.W., HONG, S.M. Exercise enhances insulin and leptin signaling in the cerebral cortex and hypothalamus during dexamethasone-induced stress in diabetic rats. *Neuroendocrinology*. v.82, p.282-293, 2005.
- PARK, Y-M., MYERS, M. & VIEIRA-POTTER, V.J. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction: role of exercise. *Mo med*, p.1-5, 2014.

PARTHASARATHY, G., KUDVA, Y.C., LOW, P.A., CAMILLERI, M., BASU, A., BHARUCHA, A.E. Relationship between gastric emptying and diurnal glycemic control in type1 diabetes mellitus: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* v.102, p.398-406, 2016.

PASSOS, E., PEREIRA, C.D., GONÇALVES, L.O., ROCHA-RODRIGUES, S., SILVA, N., GUIMARÃES, J.T., NEVES, D., ASCENÇÃO, A., MAGALHÃES, J., MARTINS, M.J. Role of physical exercise in hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathway in an animal model of non-alcoholic steatohepatitis. *Life Sci.* v.123, p.51-60, 2015.

PERRINO, C., GARGIULO, G., PIRONTI, G., FRANZONE, A., SCUDIERO, L., DE LAURENTIS, M., MAGLIULO, F., ILARDI, F., CAROTENUTO, G., SCHIATTARELLA, G.G., ESPOSITO, G. Cardiovascular effects of treadmill exercise in physiological and pathological preclinical settings. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* v.300, p.H1983-H1989, 2011.

PESCATELLO LS, FRANKLIN BA, FAGARD R, FARQUHAR WB, KELLEY GA, RAY CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* v.36, n.3, p.533-53, 2004.

PETERS, H.P.F., VRIES, W.R., VANBERGE-HENEGOUWEN, G.P., AKKERMANS, L.M.A. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut.* v.48, p.435-439, 2001.

PETERSEN, A.M.W., PEDERSEN, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* v.98, p.1154-1162, 2005.

PHILLIPS, L.K., RAYNER, C.K., JONES, K.L., & HOROWITZ, M. Measurement of gastric emptying in diabetes. *J Diabetes Complications.* v.28, p.894-903, 2014.

PINHEIRO, C.H.J., SOUSA FILHO, W.M., OLIVEIRA NETO, J., MARINHO, M.J.F., MOTTA NETO, R., SMITH, M.M.R.L., SILVA, C.A.B. Exercício físico previne alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de glicocorticóides. *Arq Bras Cardiol.* v.93, n.3, p. 400-408, 2009.

PRELOVSEK, O., MARS, T., JEVSEK, M., PODBREGAR, M., & GRUBIC, Z. High dexamethasone concentration prevents stimulatory effects of TNF- α and LPS on IL-6 secretion from the precursors of human muscle regeneration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,* v.291, p.R1651-R1656, 2006.

PROTZEK, A.O.P., REZENDE, L.F., COSTA-JUNIOR, J.M., FERREIRA, S.M., CAPPELLI, A.P.G., PAULA, F.M.M., SOUZA, J.C., KURAUTI, M.A., CARNEIRO, EM., RAFACHO, A., BOSCHERO, A.C. Hyperinsulinemia caused by dexamethasone treatment is associated with reduced insulin clearance and lower hepatic activity os insulin-degrading enzyme. *J Steroid Biochem Mol Biol.* v.155, p.1-8, 2016.

QAMAR, M.I., READ, A.E. Effects of exercise on mesenteric blood flow in man. *Gut.* v.28, p.583-587 1987.

QI, D., PULINILKUNNIL, T., AN, D., GHOSH, S., ABRAHANI, A., POSPISILIK, J.A., BROWNSEY, R., WAMBOLT, R., ALLARD, M., & RODRIGUES, B. Single-

dose dexamethasone induces whole-body insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate metabolism. *Diabetes*, 53, 1790-1797, 2004.

QI, D., RODRIGUES, B. Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v.292, p.E654-E667, 2007.

RABINE, J.C., BARNETT, J.L. Management of the patient with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol*. v.32, n.1, p.11-18, 2001.

RAFACHO, A., GIOZZET, V.A.G., BOSCHERO, A.C., & BOSQUEIRO, J.R. Functional alterations in endocrine pancreas of rats with different degrees of dexamethasone-induced insulin resistance. *Pancreas*. v.36, n.3, 285-293, 2008.

RAFACHO, A., MARROQUÍ, L., TABOGA, S.R., ABRANTES, J.L.F., SILVEIRA, L.R., BOSCHERO, A.C., CARNEIRO, E.M., BOSQUEIRO, J.R., NADAL, A., & QUESADA, I. Glucocorticoides *in vivo* induce both insulin hypersecretion and enhanced glucose sensitivity of stimulus-secretion coupling in isolated rat islets. *Endocrinology*, v.151, n.1, p.85-95, 2009.

RAFACHO, A., QUALIO, S., RIBEIRO, D.L., TABOGA, S.R., PAULA, F.M., BOSCHERO, A.C., BOSQUEIRO, J.R. The adaptive compensations in endocrine pancreas from glucocorticoid-treated rat are reversible after the interruption of treatment. *Acta Physiol*. v.200, p.223-235, 2010.

RAFACHO, A., ABRANTES, J.L.F., RIBEIRO, D.L., PAULA, F.M., PINTO, M.E., BOSCHERO, A.C., & BOSQUEIRO, J.R. Morphofunctional alterations in endocrine pancreas of short- and long-term dexamethasone-treated rats. *Horm Metab Res*. v.43, p.275-281, 2011.

RAFACHO, A., BOSCHERO, A.C., & ORTSÄTER, H. Functional and molecular aspects of glucocorticoids in the endocrine pancreas and glucose homeostasis. State of the art of the therapeutic endocrinology. Chapter 6, p.121-152, 2012.

RAFACHO, A., ORTSATER, H., NADAL, A., QUESADA, I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *J Endocrinol*. v.223, p.R49-R62, 2014.

REICHARDT, S.D., WEINHAGE, T., ROTE, A., FÖLLER, M., OPPERMANN, M., LÜHDER, F., TUCKERMANN, J.P., LANG, F. BRANDT, J.V.D., & REICHARDT, H.M. Glucocorticoids induce gastroparesis in mice through depletion of l-arginine. *Endocrinology*, v.155, p.3899-3908, 2014.

REYNELL PC & GH SPRAY. A technique for the simultaneous measurement of gastrointestinal transit and intestinal absorption in rats. *J Physiol*. v.131, p.452-62, 1956.

ROSENSON, R.S.; REASNER, C.A. Therapeutic approaches in the prevention of cardiovascular disease in metabolic syndrome and in patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Cardiol*, v.19, n.5, p.480-487, 2004.

ROSSOW LM, FAHS CA, SHERK VD, SEO DI, BEMBEN DA, BEMBEN MG. The effect of acute blood-flow-restricted resistance exercise on postexercise blood pressure. *Clin Physiol Funct Imaging*. v.31, n.6, p.429-34, 2011.

- RYNDERS, C.A. & WELTMAN, A. High-intensity exercise training for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Phys Sportsmed.* v.42, n.1, p.7-14, 2014.
- SANT'DINIZ, Y., FAINE, L.A., GALHARDI, C.M., RODRIGUES, H.G., EBAID, G.X., BURNEIKO, R.C., CICOGNA, A.C., NOVELLI, E.L.B. Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats. *Nutrition.* v.21, p.749-755, 2005.
- SASASE, T., PEZZOLESI, M.G., YOKOI, N., YAMADA, T. & MATSUMOTO, K. Animal models of diabetes and metabolic disease. *J Diabetes Res.* p.1-2, 2013. doi: 10.1155/2013/281928
- SASASE, T., YOKOI, N., PEZZOLESI, M.G., & SHINOHARA, M. Animal models of diabetes and metabolic disease 2014. *J Diabetes Res.* p. 1-2, 2015. doi: 10.1155/2015/571809
- SCHÄCKE, H., DÖCKE, W-D., ASADULLAH, K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* v.96, p.23-43, 2002.
- SCHAKMAN, O., GILSON, H., & THISSEN, J.P. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol.* v.197, p.1-10, 2008.
- SCHVARCZ, E., PALMÉR, M., AMAN, J., HOROWITZ, M., STRIDSBERG, M., & BERNE, C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes Mellitus. *Gastroenterology,* v.113, p.60-66, 1997.
- SCHWARTSBURD, P. Insulin resistance is a two-sided mechanism acting under opposite catabolic and anabolic conditions. *Med Hypotheses.* v.89, p.8-10, 2016.
- SELLIN, J.H., CHANG, E.B. Therapy insight: gastrointestinal complications of diabetes – pathophysiology and management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* v.5, n.3, p.162-171, 2008.
- SELYATITSKAYA, V.G., KUZ'MINOVA, O.I., & ODINTSOV, S.V. Development of insulin resistance in experimental animals during long-term glucocorticoid treatment. *Bull Exp Biol Med.* v.4, p.339-341, 2002.
- SILVA, J.E. Repercussões de uma dieta hiperlipídica no período perinatal sobre a ontogênese dos reflexos e a morfometria intestinal de ratos. Dissertação (Mestrado em Nutrição). Universidade Federal do Pernambuco. 2014.
- SILVA, M.T.B. Exercícios físicos de alta intensidade agudo e crônico inibem o esvaziamento gástrico de líquidos: papel da academia e de via neuro-humoral. Tese (Doutorado em Farmacologia). Universidade Federal do Ceará. 2012.
- SILVA, M. T. B.; PALHETA-JUNIOR, R.C.; SOUSA, D.F.; FONSECA-MAGALHÃES, P.A.; OKOBA, W.; CAMPOS, C.P.S.; OLIVEIRA, R.B.; MAGALHÃES, P.J.C.; SANTOS, A.A. Sodium bicarbonate treatment prevents gastric emptying delay caused by acute exercise in awake rats. *J Appl Physiol.* v.116, p.1133–1141, 2014.
- SILVEIRA LC, TEZINI GC, SCHUJMAN DS, PORTO JM, ROSSI BR, SOUZA HC. Comparison of the effects of aerobic and resistance training on cardiac

autonomic adaptations in ovariectomized rats. *Auton Neurosci.* v.162, n.1-2, p.35-41, 2011.

SIMREN M. Physical activity and the gastrointestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* v.14, n.10, p.1053-1056, 2002.

SMITH, D.L., JOHNSON, M.S., NAGY, T.R. Precision and accuracy of bioimpedance spectroscopy for determination of *in vivo* body composition in rats. *Int J Body Compos Res.* v.7, n.1, p.21-26, 2009.

SOUSA, F., MARCHESINI, J.B., CAMPOS, A.C.L., MALAFAIA, O., MONTEIRO, O.G., RIBEIRO, F.B., ALVES, H.F.P., SIROTI, F.J., MEISTER, H., MATHIAS, P.C.F. Efeito da vagotomia troncular em ratos injetados na fase neonatal com glutamate monossódico: estudo biométrico. *Acta Cir Bras.* v.16, n.1, 2001.
<http://dx.doi.org/10.1590/S010286502001000100006>.

STOJANOVSKA, L., ROSELLA, G., & PROIETTO, J. Evolution of dexamethasone-induced insulin resistance in rats. *Am J Physiol.* v.258, n.5, p.E748-E756, 1990.

SWALI, A., WALKER, E.A., LAVERY, G.G., TOMLINSON, J.W., STEWART, P.M. 11 β -Hidroxysteroiddehydrogenase type 1 regulates insulin and glucagon secretion in pancreatic islets. *Diabetologia.* v.51, p.2003-2011, 2008.

TACK, J. Gastric motor and sensory function. *Current Opinion in Gastroenterology.* v.25, p.557-565, 2009.

TAKAHASHI, T., MATSUDA, K., KONO, T., PAPPAS, T.N. Inhibitory effects of hyperglycemia on neural activity of the vagus in rats. *Intensive Care Med.* v.29, p.309-311, 2003.

TANIHATA, S., ODA, S., NAKAI, S. & UCHIYAMA, T. Antiemetic effect of dexamethasone on cisplatin-induced early and delayed emesis in the pigeon. *Eur J Pharmacol.* v.484, p.311-321, 2004.

TAHYER, J.F., STERNBERG, E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann N.Y. Acad Sci.* v.1088, p.361-372, 2006.

TEIXEIRA DE LEMOS, E., PINTO, R., OLIVEIRA, J., GARRIDO, P., SERENO, J., MARCARENHAS-MELO, F., PÁSCOA-PINHEIRO, J., TEIXEIRA, F., REIS, F. Differential effects of acute (extenuating) and chronic (training) exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.* 2011. doi: 10.1155/2011/253061. Epub 2011

TEODORO, B.G., MOREIRA, O.C., PELUZIO, M.C.G., NATALI, A.J. Respostas das citocinas ao exercício físico. *EFDeportes revista digital.* v.15, n.14, 2010. Disponível em: <http://www.efdeportes.com> Acessado em:29.09.2016.

TER STEEGE, R.W., KOLKMAN, J.J. Review article: the pathophysiology and management of gastrointestinal symptoms during physical exercise, and the role of splanchnic blood flow. *Aliment Pharmacol Ther.* v.35, n.5, p.516-528, 2012.

- TEZINI GC, SILVEIRA LC, MAIDA KD, BLANCO JH, SOUZA HC. The effect of ovariectomy on cardiac autonomic control in rats submitted to aerobic physical training. *Auton Neurosci.* v.143, n.1-2, p.5-11, 2008.
- TEZINI GC, SILVEIRA LC, VILLA-CLÉ PG JR, JACINTO CP, DI SACCO TH, SOUZA HC. The effect of aerobic physical training on cardiac autonomic control of rats submitted to ovariectomy. *Menopause.* v.16, n.1, p.110-6, 2009.
- THUMSHIRN, M., BRUNINGA, K., CAMILLERI, M. Simplifying the evaluation of postprandial antral motor function in patients with suspected gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* v.92, n.9, p.1496-1500, 1997.
- THIPPESWAMY, A.H.M., SAJJAN, M., PALKAR, M.B., KOTI, B.C., VISWANATHASWAMY, A.H.M. Comparative study of próton pump inhibitors on dexamethasone plus pylorus ligation induced ulcer model in rats. *Indian J Pharm Sci.* v.72, n.3, p.367-371, 2010.
- THUNHORST, R.L., BELTZ, T.G., & JOHNSON, A.K. Glucocorticoids increase salt appetite by promoting water and sodium excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,* v.293, n.3, p.R1444-R1451, 2007.
- VANHEEL, H., FARRÉ, R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* v.10, p.142-149, 2013.
- VAN NIEUWENHOVEN MA, BROUNS F, BRUMMER RJ. Gastrointestinal profile of symptomatic athletes at rest and during physical exercise. *Eur J Appl Physiol.* v.91, n.4, p.429-34, 2004.
- VAN RAALTE, D.H., OUWENS, D.M., DIAMANT, M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* v.39, n.2, p.81-93, 2009.
- VAN RAALTE, D.H., KWA, K.A.A., VAN GENUGTEN, R.E. TUSHUIZEN, M.E., HOLST, J.J., DEACON, C.F., KAREMAKER, J.M., HEINE, R.J., MARI, A., DIAMANT, M. Islet-cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: potential role for altered sympathovagal balance? *Metabolism.* v.61, p.568-577, 2013.
- VARGHESE, R.T., MAN, C.D., SHARMA, A., VIEGAS, I., BAROSA, C., MARQUES, C., SHAH, M., MILES, J.M., RIZZA, R.A., JONES, J.G., COBELLI, C., VELLA, A. Mechanisms underlying the pathogenesis of isolated impaired glucose tolerance in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* v.101, p.4816-4824, 2016.
- VOLTARELLI, F.A., GOBATTO, C.A., & MELLO, M.A.R. (2002). Determination of aerobic threshold in rats rising the lactate minimum test. *Braz J Med Biol,* 35, 1389-1394.
- VUORINEN-MARKKOLA, H., KOIVISTO, V.A., YKI-JARVINEN, H. Mechanismos of hyperglycemia-induced insulin resistance I whole body and skeletal muscle of tye 1 diabetic patients. *Diabetes.* v.41, p.571-580, 1992.
- WAKE, D.J., & WALKER, B.R. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type I in obesity and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* v.215, p.45-54, 2004.

- WANG, Y., YAN, C., LIU, L., WANG, W., DU, H., FAN, W., LUTFY, K., JIANG, M., FRIEDMAN, T.C., & LIU, Y. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type I shRNA ameliorates glucocorticoid-induced insulin resistance and lipolysis in mouse abdominal adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* v.308, p.E84-E95, 2015.
- WANG, Y., KONDO, T., SUZUKAMO, Y., OOUCHIDA, Y., IZUMI, S-I. Vagal nerve regulation is essential for the increase in the gastric motility in response to mild exercise. *Tohoku J Exp Med.* v.222, p.155-163, 2010.
- WARD, L.C., DYKKE, E., CZERNIEC, S., ISENRING, E., KILBREATH, S.L. Reference ranges for assessment of unilateral lymphedema in legs by bioelectrical impedance spectroscopy. *Lymphat Res Biol.* V.9, n.1, p.43-46, 2011.
- WATADA, S., YU, Y-M., FISCHMAN, A.L., KURIHARA, T., SHEN, C-A., TOMPKINS, R.G., FAGAN, S. Evaluation of intragastric vs intraperitoneal glucose tolerance tests in the evaluation of insulin resistance in a rodent model of burn injury and glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) treatment. *J Burn Care Res.* v.35, n.1, p.e66-e72, 2014.
- WEINER, R.B., BAGGISH, A.L. Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis.* v.54, p.380-386, 2012.
- WOLOSIN, J.D., EDELMAN, S.V. Diabetes and gastrointestinal tract. *Clin Diabetes.* v.18, n.4, p.1-6, 2000.
- YANG, K., QIU, B.Y., YAN, J., YANG, Y.X., ZHNG, T., CHEN, X., ZOU, Y.P., GAN, H.T., & HUANG, X.L. Blockade of p38 mitogen-activated protein kinase pathway ameliorates delayed gastric emptying in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int Immunopharmacol.* v.23, p.696-700, 2014.
- ZANUSO, S., JIMENEZ, A., PUGLIESE, G., CORIGLIANO, G. & BALDUCCI, S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol.* v.47, p.15-22, 2010.
- ZAWALICH, W.S., TESZ, G.J., YAMAZAKI, H., ZAWALICH, K.C., PHILBRICK, W. Dexamethasone suppresses phospholipase C activation and insulin secretion from isolated rat islets. *Metabolism.* v.55, p.35-42, 2006.
- ZIERATH, J.R. Invited review: Exercise effects of muscle insulin signaling and action invited review: exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* v.92, p.773-781, 2002.

ANEXO



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL**

Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil; CEP: 64049-550
Telefone (86) 3215-5734 _e-mail: ceeapi@ufpi.edu.br



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "**Papel do exercício físico de várias intensidades sobre os parâmetros cardiovasculares, metabólicos e motilidade gastrointestinal em ratos em situações fisiopatológicas**", registrada nº **213/16**, sob a responsabilidade do **Prof. Dr. MOISÉS TOLENTINO BENTO DA SILVA- Educação Física/CCS/UFPI** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de Pesquisa Científica- encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi **Aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFPI) da Universidade Federal do Piauí, em Reunião na presente data **20/07/2016**.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da Autorização	Agosto/ 2016 à Julho/2018
Espécie/Linhagem/raça	Rato heterogênico/wistar
Nº de Animais	780
Peso/ Idade	100-150g/ Recém-desmamado
Sexo	Machos
Origem	Biotério do CCA-UFPI

Teresina, 20 de Julho de 2016.


 Prof. Iveye L. de Mendonça
 Comitê de Ética em Experimentação Animal-UFPI
 Coordenadora

APÊNDICE

ANEXO A
PROTOCOLO – TRATAMIENTO DEXAMETASONA
PESO CORPORAL (mg/día)

Grupo: Salina

Ratos	Pré-tratamiento				Tratamiento					
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	358,000	373,000	378,000	377,000	382,000	394,000	385,000	393,000	391,000	399,000
2	365,000	349,000	357,000	365,000	371,000	375,000	373,000	379,000	374,000	385,000
3	342,000	340,000	339,000	346,000	348,000	350,000	355,000	351,000	353,000	357,000
4	326,000	335,000	333,000	337,000	340,000	341,000	341,000	340,000	345,000	344,000
5	323,000	339,000	340,000	346,000	354,000	353,000	349,000	352,000	352,000	347,000
6	329,000	350,000	352,000	363,000	368,000	367,000	368,000	376,000	368,000	370,000
7	324,000	332,000	336,000	340,000	339,000	341,000	347,000	349,000	341,000	345,000
8	329,000	370,000	380,000	380,000	383,000	386,000	390,000	385,000	386,000	386,000
9	323,000	330,000	340,000	340,000	343,000	343,000	348,000	349,000	350,000	352,000
10	342,000	330,000	334,000	331,000	337,000	340,000	340,000	347,000	338,000	341,000

Grupo Dexa0,1mg/Kg

Ratos	Pré-tratamiento				Tratamiento					
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	352,000	345,000	350,000	348,000	348,000	360,000	333,000	343,000	339,000	316,000
2	364,000	352,000	358,000	364,000	364,000	365,000	340,000	356,000	330,000	346,000
3	327,000	314,000	323,000	307,000	321,000	320,000	292,000	303,000	283,000	287,000
4	356,000	347,000	346,000	351,000	357,000	361,000	354,000	345,000	317,000	331,000
5	363,000	361,000	365,000	370,000	370,000	380,000	367,000	356,000	347,000	323,000
6	350,000	350,000	357,000	358,000	364,000	366,000	359,000	354,000	348,000	331,000
7	321,000	321,000	325,000	325,000	324,000	330,000	312,000	313,000	312,000	294,000
8	318,000	330,000	336,000	344,000	344,000	349,000	353,000	352,000	345,000	323,000
9	304,000	312,000	313,000	320,000	324,000	333,000	319,000	313,000	310,000	294,000
10	306,000	312,000	313,000	325,000	323,000	323,000	318,000	311,000	309,000	291,000

**PROTOCOLO – TRATAMENTO DEXAMETASONA
PESO CORPORAL (mg/dia)**

Grupo: Dexa0,5mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	300,00	310,00	299,00	280,00	297,00	301,00	294,00	285,00	276,00	263,000
2	329,00	300,00	326,00	313,00	325,00	327,00	320,00	308,00	303,00	290,000
3	341,00	351,00	345,00	323,00	339,00	347,00	338,00	328,00	324,00	303,000
4	242,00	247,00	246,00	237,00	242,00	242,00	238,00	236,00	233,00	229,000
5	368,00	370,00	362,00	343,00	359,00	359,00	351,00	345,00	339,00	318,000
6	335,00	352,00	347,00	325,00	337,00	345,00	335,00	335,00	332,00	310,000
7	335,00	335,00	318,00	308,00	323,00	325,00	314,00	306,00	301,00	285,000
8	391,00	393,00	374,00	360,00	370,00	375,00	365,00	349,00	332,00	313,000
9	331,00	333,00	316,00	306,00	324,00	321,00	319,00	306,00	302,00	286,000
10	406,00	414,00	390,00	372,00	391,00	394,00	373,00	371,00	357,00	338,000

Grupo Dexa1,0mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	364,000	394,000	393,000	401,000	397,000	405,000	381,000	368,000	350,000	345,000
2	354,000	352,000	360,000	359,000	367,000	362,000	349,000	334,000	325,000	314,000
3	355,000	346,000	348,000	347,000	353,000	353,000	339,000	331,000	316,000	316,000
4	328,000	336,000	345,000	344,000	347,000	348,000	330,000	314,000	295,000	376,000
5	322,000	373,000	383,000	380,000	387,000	381,000	368,000	355,000	348,000	340,000
6	326,000	350,000	339,000	342,000	348,000	347,000	319,000	322,000	302,000	299,000
7	322,000	331,000	341,000	338,000	342,000	338,000	329,000	321,000	307,000	306,000
8	326,000	346,000	355,000	360,000	364,000	365,000	347,000	336,000	335,000	327,000
9	322,000	365,000	368,000	371,000	375,000	378,000	363,000	347,000	314,000	306,000

**PROTOCOLO – TRATAMENTO DEXAMETASONA
CONSUMO DE RAÇÃO (mg/dia)**

Grupo: Salina

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	25,6600	32,560	27,950	33,310	32,0500	30,730	32,670	24,7000	32,730
2	26,2100	26,330	25,610	27,410	26,8900	21,740	27,750	17,4100	28,610
3	23,1700	25,870	26,270	25,630	24,0900	25,470	22,470	23,4600	26,130
4	18,8700	24,370	23,720	20,760	24,0300	21,470	20,210	23,2900	21,680
5	19,7500	22,650	19,320	24,150	20,0900	19,100	20,490	22,8900	21,830
6	25,1800	29,460	30,700	28,110	25,7800	28,480	31,840	22,4600	30,220
7	25,9800	23,320	28,130	21,640	24,7700	26,260	24,130	21,4400	25,700
8	23,6700	23,060	29,360	27,470	26,0600	33,530	27,880	26,5000	27,090
9	28,9400	28,730	28,770	26,140	24,3100	27,400	25,840	25,4700	24,390
10	22,9100	23,830	24,300	23,200	23,9300	21,910	27,420	20,3300	20,150

Grupo Dexa0,1mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	20,650	21,640	20,900	22,8200	24,4300	16,950	15,530	15,010	14,0800
2	22,880	22,290	25,770	25,9200	26,6800	14,640	24,780	22,710	20,5100
3	14,700	23,690	14,580	22,2500	23,0600	10,260	19,830	20,010	21,2500
4	21,620	15,420	21,660	24,7800	27,7900	20,010	13,470	16,520	18,2100
5	26,960	25,290	26,180	23,3300	29,9100	22,720	13,640	12,800	18,7100
6	23,220	25,600	24,590	25,4200	27,3800	20,320	17,310	15,810	16,8900
7	20,150	20,800	19,200	22,8000	24,5100	18,750	14,370	12,420	14,7500
8	28,920	28,130	26,440	27,6100	29,3600	28,280	26,890	21,110	20,6700
9	22,640	20,260	24,130	23,5300	26,7700	17,110	14,900	13,790	15,0200
10	23,540	21,420	29,540	19,1300	24,7700	20,420	16,710	17,640	17,9000

**PROTOCOLO – TRATAMENTO DEXAMETASONA
CONSUMO DE RAÇÃO (mg/dia)**

Grupo: Dexa0,5mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	22,440	15,120	18,5200	21,9100	19,0300	18,4600	13,000	7,310	7,360
2	21,820	16,800	18,9600	21,1100	17,9600	18,1600	8,860	7,860	7,740
3	21,770	16,740	18,2800	19,7500	22,4000	17,9300	12,420	9,990	9,250
4	16,740	16,500	18,4100	20,2200	18,3900	24,5000	15,690	16,240	15,490
5	28,640	20,280	23,1700	25,9400	24,3600	19,8600	14,440	12,710	10,510
6	27,020	21,590	23,6600	25,8200	23,7300	22,8300	20,730	16,400	18,810
7	20,340	22,380	23,0300	24,5800	23,4500	15,7600	8,950	8,980	3,170
8	21,140	21,380	21,5600	21,6200	20,0600	18,9900	8,930	2,300	3,770
9	20,200	23,170	24,1900	26,0600	21,0600	19,2000	12,170	11,620	10,250
10	24,190	24,190	24,3300	24,2500	23,7300	16,6000	16,100	9,580	8,750

Grupo Dexa1,0mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	29,5200	31,560	26,3700	29,3100	28,330	17,880	14,2100	13,5600	12,900
2	25,6700	23,430	26,4100	25,6800	21,480	23,680	8,6700	10,8900	13,100
3	23,7800	20,050	23,6600	26,5600	25,450	18,140	13,5600	13,5700	13,540
4	26,4500	25,200	25,9500	23,7200	23,780	20,390	7,1700	5,9600	4,660
5	29,5800	29,510	33,6500	30,8500	23,210	23,670	11,7900	11,5500	11,330
6	24,1400	18,410	28,3000	28,4200	24,480	18,190	13,8000	11,7100	9,966
7	21,9000	27,940	24,1200	28,2600	24,500	24,770	14,7200	15,4500	16,200
8	26,9300	29,900	29,6400	24,0200	24,360	22,350	15,3300	13,7200	12,060
9	26,1300	26,490	26,6500	24,1000	23,790	17,480	12,8300	12,9500	13,110

**PROTOCOLO – TRATAMENTO DEXAMETASONA
CONSUMO DE ÁGUA (mL/dia)**

Grupo: Salina

Ratos	Pré-tratamento				Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	34,000	48,000	44,000	48,000	46,000	48,000	56,000	48,00	50,00
2	31,000	44,000	42,000	42,000	40,000	44,000	46,000	40,00	48,00
3	32,000	41,000	44,000	41,000	38,000	44,000	38,000	42,00	42,00
4	34,000	38,000	41,000	38,000	36,000	37,000	36,000	40,00	40,00
5	42,000	44,000	34,000	42,000	38,000	38,000	40,000	40,00	40,00
6	36,000	52,000	50,000	54,000	49,000	56,000	56,000	54,00	70,00
7	74,000	44,000	40,000	40,000	40,000	40,000	42,000	36,00	40,00
8	32,000	40,000	44,000	43,000	41,000	38,000	42,000	36,00	40,00
9	33,000	34,000	44,000	40,000	40,000	42,000	42,000	46,00	36,00
10	40,000	44,000	36,000	42,000	37,000	34,000	40,000	36,00	40,00

Grupo Dexa0,1mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento				Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	40,000	40,000	36,000	30,000	40,000	32,000	30,000	32,000	28,000
2	2,000	64,000	40,000	36,000	42,000	6,000	70,000	30,000	74,000
3	14,000	36,000	2,000	50,000	31,000	2,000	44,000	30,000	48,000
4	34,000	10,000	60,000	35,000	40,000	34,000	28,000	30,000	52,000
5	50,000	50,000	50,000	38,000	48,000	50,000	44,000	36,000	46,000
6	58,000	50,000	36,000	46,000	46,000	46,000	36,000	38,000	40,000
7	48,000	48,000	37,000	38,000	40,000	40,000	30,000	36,000	44,000
8	70,000	46,000	42,000	42,000	42,000	49,000	40,000	42,000	40,000
9	50,000	40,000	36,000	36,000	50,000	38,000	36,000	38,000	38,000
10	50,000	40,000	34,000	31,000	39,000	40,000	32,000	38,000	34,000

**PROTOCOLO – TRATAMENTO DEXAMETASONA
CONSUMO DE ÁGUA (mL/dia)**

Grupo: Dexa0,5mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	42,000	32,000	21,000	40,000	42,000	28,000	22,000	18,000	21,000
2	34,000	30,000	20,000	34,000	32,000	27,000	16,000	22,000	18,000
3	36,000	32,000	18,000	38,000	34,000	28,000	22,000	22,000	22,000
4	26,000	25,000	19,000	26,000	26,000	22,000	20,000	22,000	26,000
5	42,000	31,000	31,000	50,000	25,000	36,000	34,000	30,000	30,000
6	42,000	31,000	38,000	48,000	43,000	34,000	36,000	31,000	30,000
7	36,000	34,000	30,000	38,000	38,000	25,000	27,000	24,000	16,000
8	36,000	24,000	30,000	40,000	40,000	28,000	22,000	14,000	14,000
9	37,000	30,000	35,000	48,000	44,000	32,000	29,000	28,000	49,000
10	42,000	30,000	26,000	50,000	42,000	33,000	30,000	26,000	24,000

Grupo Dexa1,0mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	48,000	50,000	44,000	50,000	62,000	48,000	42,000	41,000	40,000
2	46,000	51,000	44,000	48,000	44,000	46,000	30,000	50,000	76,000
3	36,000	40,000	34,000	40,000	40,000	34,000	22,000	52,000	85,000
4	40,000	46,000	48,000	48,000	42,000	46,000	32,000	17,000	10,000
5	48,000	47,000	48,000	50,000	40,000	44,000	28,000	34,000	60,000
6	40,000	10,000	57,000	52,000	50,000	46,000	42,000	55,000	78,000
7	44,000	40,000	42,000	48,000	38,000	42,000	28,000	46,000	60,000
8	38,000	40,000	40,000	38,000	34,000	32,000	20,000	29,000	39,000
9	36,000	45,000	36,000	40,000	34,000	34,000	26,000	55,000	85,000

**PROTOCOLO – TRATAMENTO DEXAMETASONA
TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE**

Grupo: Salina

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	91,000	125,00	128,00	118,000	117,000	118,000
2	113,000	234,00	208,00	166,000	126,000	124,000
3	99,000	148,00	152,00	153,000	134,000	117,000
4	88,000	143,00	148,00	159,000	122,000	113,000
5	78,000	127,00	121,00	113,000	106,000	105,000
6	83,000	195,00	263,00	217,000	155,000	153,000
7	105,000	206,00	219,00	159,000	107,000	89,000
8	89,000	200,00	226,00	176,000	142,000	111,000
9	132,000	210,00	252,00	194,000	119,000	139,000
10	106,000	380,00	279,00	221,000	176,000	132,000

Grupo Dexa0,1mg/Kg

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	108,000	392,00	296,00	178,00	156,000	128,000
2	118,000	329,00	262,00	175,00	140,000	119,000
3	116,000	204,00	260,00	245,00	168,000	137,000
4	123,000	216,00	262,00	205,00	150,000	132,000
5	118,000	172,00	213,00	198,00	138,000	113,000
6	103,000	248,00	223,00	164,00	129,000	122,000
7	114,000	329,00	368,00	246,00	186,000	152,000
8	105,000	419,00	406,00	277,00	198,000	160,000
9	92,000	256,00	224,00	176,00	166,000	154,000
10	107,000	427,00	375,00	268,00	155,000	142,000

**PROTOCOLO – TRATAMENTO DEXAMETASONA
TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE**

Grupo: Dexta0,5mg/Kg

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	95,000	535,00	414,00	364,00	320,00	184,000
2	110,000	490,00	514,00	331,00	184,00	167,000
3	89,000	146,00	206,00	181,00	146,00	133,000
4	111,000	351,00	407,00	292,00	152,00	113,000
5	127,000	388,00	374,00	283,00	159,00	98,000
6	89,000	439,00	327,00	190,00	113,00	85,000
7	113,000	281,00	337,00	289,00	196,00	118,000
8	111,000	244,00	301,00	193,00	119,00	104,000
9	111,000	494,00	449,00	249,00	139,00	102,000
10	105,000	263,00	353,00	283,00	194,00	128,000

Grupo Dexta1,0mg/Kg

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	172,000	515,00	518,00	523,00	428,00	335,00
2	106,000	206,00	302,00	262,00	179,00	150,00
3	115,000	230,00	279,00	227,00	160,00	124,00
4	143,000	542,00	541,00	507,00	413,00	308,00
5	151,000	312,00	402,00	415,00	327,00	256,00
6	102,000	381,00	395,00	343,00	243,00	180,00
7	104,000	573,00	572,00	454,00	303,00	241,00
8	127,000	521,00	568,00	440,00	328,00	196,00
9	109,000	237,00	258,00	207,00	164,00	153,00

**PROTOCOLO – TRATAMENTO DEXAMETASONA
TESTE DE TOLERÂNCIA À INSULINA**

Grupo: Salina

RATOS	Basal	5	10	15	20	25	30
1	87,0000	118,000	95,000	79,000	73,000	64,000	59,000
2	101,0000	114,000	100,000	85,000	76,000	75,000	51,000
3	100,0000	109,000	87,000	79,000	67,000	65,000	57,000
4	98,0000	101,000	92,000	81,000	67,000	63,000	47,000
5	97,0000	101,000	82,000	75,000	74,000	50,000	47,000
6	106,0000	114,000	75,000	61,000	55,000	43,000	44,000
7	99,0000	102,000	90,000	78,000	71,000	64,000	70,000

Grupo Dexa1,0mg/Kg

RATOS	Basal	5	10	15	20	25	30
1	135,000	166,000	156,000	133,000	116,000	101,000	95,000
2	115,000	126,000	106,000	84,000	105,000	93,000	95,000
3	106,000	121,000	109,000	82,000	82,000	81,000	74,000
4	102,000	129,000	99,000	90,000	90,000	84,000	79,000
5	106,000	111,000	86,000	82,000	84,000	64,000	75,000
6	107,000	132,000	115,000	92,000	94,000	101,000	90,000
7	108,000	132,000	116,000	101,000	91,000	97,000	88,000
8	103,000	133,000	94,000	85,000	84,000	75,000	61,000
9	99,000	116,000	99,000	81,000	82,000	83,000	83,000

**PROTOCOLO – TRATAMENTO DEXAMETASONA
ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS**

	Salina	Dexa0.1	Dexa0.5	Dexa1.0
1	28,5	49,1	58,2	86,7
2	35,9	39,6	75,2	81,0
3	4,6	31,6	68,2	67,7
4	73,2	39,2	62,9	83,1
5	43,8	29,4	65,5	68,1
6	45,5	45,5	56,3	66,8
7	41,9	46,6	58,1	60,1
8	39,2	32,5	62,6	57,0
9	42,4	31,8	61,6	60,9
10		24,1	64,4	

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO + 0%
PESO CORPORAL (mg/dia)**

Grupo: Salina

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	358,000	373,000	378,000	377,000	382,000	394,000	385,000	393,000	391,000	399,000
2	365,000	349,000	357,000	365,000	371,000	375,000	373,000	379,000	374,000	385,000
3	342,000	340,000	339,000	346,000	348,000	350,000	355,000	351,000	353,000	357,000
4	326,000	335,000	333,000	337,000	340,000	341,000	341,000	340,000	345,000	344,000
5	323,000	339,000	340,000	346,000	354,000	353,000	349,000	352,000	352,000	347,000
6	329,000	350,000	352,000	363,000	368,000	367,000	368,000	376,000	368,000	370,000
7	324,000	332,000	336,000	340,000	339,000	341,000	347,000	349,000	341,000	345,000
8	329,000	370,000	380,000	380,000	383,000	386,000	390,000	385,000	386,000	386,000
9	323,000	330,000	340,000	340,000	343,000	343,000	348,000	349,000	350,000	352,000
10	342,000	330,000	334,000	331,000	337,000	340,000	340,000	347,000	338,000	341,000

Grupo Dexametasona 0,1mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	364,000	394,000	393,000	401,000	397,000	405,000	381,000	368,000	350,000	345,000
2	354,000	352,000	360,000	359,000	367,000	362,000	349,000	334,000	325,000	314,000
3	355,000	346,000	348,000	347,000	353,000	353,000	339,000	331,000	316,000	316,000
4	328,000	336,000	345,000	344,000	347,000	348,000	330,000	314,000	295,000	376,000
5	322,000	373,000	383,000	380,000	387,000	381,000	368,000	355,000	348,000	340,000
6	326,000	350,000	339,000	342,000	348,000	347,000	319,000	322,000	302,000	299,000
7	322,000	331,000	341,000	338,000	342,000	338,000	329,000	321,000	307,000	306,000
8	326,000	346,000	355,000	360,000	364,000	365,000	347,000	336,000	335,000	327,000
9	322,000	365,000	368,000	371,000	375,000	378,000	363,000	347,000	314,000	306,000

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO + 0%
PESO CORPORAL (mg/dia)**

Grupo: Dexa0,5mg/Kg+0%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	361,000	379,000	377,000	379,000	382,000	383,000	387,000	381,000	397,000	389,000
2	321,000	326,000	330,000	333,000	332,000	341,000	346,000	339,000	348,000	352,000
3	334,000	341,000	340,000	343,000	346,000	349,000	345,000	340,000	347,000	340,000
4	368,000	371,000	372,000	382,000	381,000	387,000	384,000	385,000	386,000	388,000
5	357,000	365,000	363,000	371,000	373,000	374,000	367,000	372,000	387,000	379,000
6	366,000	368,000	375,000	378,000	377,000	377,000	361,000	363,000	362,000	370,000
7	353,000	354,000	359,000	358,000	364,000	361,000	354,000	353,000	353,000	340,000
8	367,000	365,000	376,000	377,000	373,000	373,000	374,000	372,000	372,000	374,000
9	326,000	328,000	336,000	338,000	338,000	345,000	341,000	343,000	344,000	348,000
10	324,000	323,000	332,000	331,000	328,000	327,000	327,000	330,000	334,000	334,000

Grupo Dexa1,0mg/Kg+0%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	395,000	396,000	398,000	402,000	408,000	403,000	383,000	374,000	356,000	328,000
2	382,000	386,000	390,000	392,000	397,000	401,000	384,000	371,000	360,000	346,000
3	323,000	323,000	324,000	329,000	334,000	334,000	322,000	311,000	300,000	291,000
4	332,000	334,000	336,000	337,000	341,000	339,000	326,000	314,000	303,000	297,000
5	341,000	341,000	338,000	343,000	345,000	345,000	342,000	325,000	311,000	296,000
6	379,000	386,000	393,000	397,000	404,000	404,000	382,000	364,000	350,000	341,000
7	359,000	365,000	369,000	373,000	374,000	378,000	356,000	350,000	334,000	328,000
8	341,000	345,000	356,000	355,000	362,000	361,000	341,000	329,000	316,000	308,000
9	321,000	326,000	332,000	332,000	341,000	341,000	320,000	304,000	295,000	288,000
10	331,000	336,000	330,000	324,000	326,000	324,000	309,000	305,000	292,000	292,000

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 0%
CONSUMO DE RAÇÃO (mg/dia)**

Grupo: Salina

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	25,6600	32,560	27,950	33,310	32,0500	30,730	32,670	24,7000	32,730
2	26,2100	26,330	25,610	27,410	26,8900	21,740	27,750	17,4100	28,610
3	23,1700	25,870	26,270	25,630	24,0900	25,470	22,470	23,4600	26,130
4	18,8700	24,370	23,720	20,760	24,0300	21,470	20,210	23,2900	21,680
5	19,7500	22,650	19,320	24,150	20,0900	19,100	20,490	22,8900	21,830
6	25,1800	29,460	30,700	28,110	25,7800	28,480	31,840	22,4600	30,220
7	25,9800	23,320	28,130	21,640	24,7700	26,260	24,130	21,4400	25,700
8	23,6700	23,060	29,360	27,470	26,0600	33,530	27,880	26,5000	27,090
9	28,9400	28,730	28,770	26,140	24,3100	27,400	25,840	25,4700	24,390
10	22,9100	23,830	24,300	23,200	23,9300	21,910	27,420	20,3300	20,150

Grupo Dexa1,0mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	29,5200	31,560	26,3700	29,3100	28,330	17,880	14,2100	13,5600	12,900
2	25,6700	23,430	26,4100	25,6800	21,480	23,680	8,6700	10,8900	13,100
3	23,7800	20,050	23,6600	26,5600	25,450	18,140	13,5600	13,5700	13,540
4	26,4500	25,200	25,9500	23,7200	23,780	20,390	7,1700	5,9600	4,660
5	29,5800	29,510	33,6500	30,8500	23,210	23,670	11,7900	11,5500	11,330
6	24,1400	18,410	28,3000	28,4200	24,480	18,190	13,8000	11,7100	9,966
7	21,9000	27,940	24,1200	28,2600	24,500	24,770	14,7200	15,4500	16,200
8	26,9300	29,900	29,6400	24,0200	24,360	22,350	15,3300	13,7200	12,060
9	26,1300	26,490	26,6500	24,1000	23,790	17,480	12,8300	12,9500	13,110

PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 0%
CONSUMO DE RAÇÃO (mg/dia)

Grupo: Salina+Ex0%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	26,0000	25,3100	23,1900	26,200	20,990	23,7500	24,560	29,530	22,890
2	24,4000	23,9000	23,3500	22,330	25,040	22,2600	21,250	26,600	22,810
3	27,4200	23,1400	23,8600	20,670	23,230	20,5100	17,800	22,990	18,930
4	27,3000	29,1000	29,5500	31,140	26,470	26,1900	25,640	25,960	27,060
5	30,6600	27,5200	26,9200	28,350	27,790	22,8800	27,050	31,230	23,610
6	25,6300	24,7800	23,6700	26,190	23,050	20,5500	16,270	19,470	20,520
7	24,2300	22,3800	20,5200	22,310	20,860	17,8500	20,010	18,490	11,360
8	25,5100	26,8300	23,7100	24,840	19,150	21,8500	20,390	16,700	20,480
9	30,1100	27,6900	26,1600	25,840	28,710	21,2100	24,780	23,670	20,950
10	25,4800	25,1300	21,1600	21,640	22,160	19,6400	21,330	23,300	23,560

Grupo Dexa1,0mg/Kg+Ex0%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	29,290	31,320	29,440	29,750	29,530	22,9700	17,4000	10,7700	12,8400
2	24,780	32,180	25,430	31,010	28,840	22,1600	15,2700	14,7000	12,6400
3	20,400	22,530	21,760	20,800	20,680	18,0100	13,4300	11,9800	10,9100
4	23,890	30,590	23,500	22,940	24,620	19,0200	18,4800	9,0100	16,2400
5	23,850	20,540	22,110	23,380	19,690	16,3800	13,7900	12,2700	10,8000
6	28,710	25,180	32,080	28,080	27,330	20,6400	13,8200	10,6700	7,5000
7	25,010	22,740	26,440	28,280	23,140	18,3900	12,3100	5,0200	12,2600
8	27,830	26,730	23,800	25,980	23,890	20,1300	12,7200	6,0500	8,2000
9	29,470	23,440	27,550	26,320	24,750	21,8500	6,0100	5,5100	10,5100
10	21,530	18,880	16,210	16,440	21,130	17,6900	15,0300	10,0300	14,7700

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 0%
CONSUMO DE ÁGUA (mL/dia)**

Grupo: Salina

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	34,000	48,000	44,000	48,000	46,000	48,000	56,000	48,00	50,00
2	31,000	44,000	42,000	42,000	40,000	44,000	46,000	40,00	48,00
3	32,000	41,000	44,000	41,000	38,000	44,000	38,000	42,00	42,00
4	34,000	38,000	41,000	38,000	36,000	37,000	36,000	40,00	40,00
5	42,000	44,000	34,000	42,000	38,000	38,000	40,000	40,00	40,00
6	36,000	52,000	50,000	54,000	49,000	56,000	56,000	54,00	70,00
7	74,000	44,000	40,000	40,000	40,000	40,000	42,000	36,00	40,00
8	32,000	40,000	44,000	43,000	41,000	38,000	42,000	36,00	40,00
9	33,000	34,000	44,000	40,000	40,000	42,000	42,000	46,00	36,00
10	40,000	44,000	36,000	42,000	37,000	34,000	40,000	36,00	40,00

Grupo Dexa1,0mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	48,000	50,000	44,000	50,000	62,000	48,000	42,000	41,000	40,000
2	46,000	51,000	44,000	48,000	44,000	46,000	30,000	50,000	76,000
3	36,000	40,000	34,000	40,000	40,000	34,000	22,000	52,000	85,000
4	40,000	46,000	48,000	48,000	42,000	46,000	32,000	17,000	10,000
5	48,000	47,000	48,000	50,000	40,000	44,000	28,000	34,000	60,000
6	40,000	10,000	57,000	52,000	50,000	46,000	42,000	55,000	78,000
7	44,000	40,000	42,000	48,000	38,000	42,000	28,000	46,000	60,000
8	38,000	40,000	40,000	38,000	34,000	32,000	20,000	29,000	39,000
9	36,000	45,000	36,000	40,000	34,000	34,000	26,000	55,000	85,000

PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 0%
CONSUMO DE ÁGUA (mL/dia)

Grupo: Salina+Ex0%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	40,000	40,000	38,000	38,000	38,000	37,000	40,000	46,000	38,000
2	36,000	38,000	34,000	34,000	42,000	33,000	44,000	40,000	34,000
3	34,000	50,000	34,000	46,000	48,000	43,000	40,000	48,000	46,000
4	44,000	52,000	46,000	48,000	52,000	50,000	52,000	50,000	50,000
5	50,000	50,000	50,000	46,000	52,000	42,000	50,000	50,000	46,000
6	40,000	36,000	39,000	44,000	36,000	30,000	36,000	44,000	46,000
7	40,000	38,000	36,000	44,000	34,000	30,000	40,000	36,000	22,000
8	40,000	44,000	42,000	37,000	35,000	46,000	42,000	40,000	44,000
9	44,000	44,000	42,000	46,000	44,000	40,000	40,000	40,000	40,000
10	42,000	36,000	36,000	42,000	34,000	34,000	32,000	40,000	40,000

Grupo Dexa1,0mg/Kg+Ex0%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	40,000	46,000	44,000	46,000	38,000	36,000	38,000	24,000	32,000
2	50,000	58,000	52,000	52,000	44,000	40,000	40,000	37,000	40,000
3	42,000	40,000	42,000	38,000	40,000	48,000	44,000	41,000	36,000
4	42,000	48,000	36,000	42,000	36,000	41,000	43,000	28,000	40,000
5	38,000	42,000	36,000	44,000	42,000	46,000	40,000	42,000	39,000
6	46,000	42,000	45,000	48,000	42,000	32,000	30,000	26,000	34,000
7	48,000	42,000	48,000	50,000	48,000	42,000	38,000	28,000	40,000
8	48,000	42,000	54,000	52,000	42,000	42,000	32,000	32,000	48,000
9	50,000	42,000	46,000	52,000	42,000	34,000	24,000	28,000	36,000
10	42,000	32,000	31,000	40,000	38,000	34,000	32,000	30,000	36,000

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 0%
TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE**

Grupo: Salina

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	91,000	125,00	128,00	118,000	117,000	118,000
2	113,000	234,00	208,00	166,000	126,000	124,000
3	99,000	148,00	152,00	153,000	134,000	117,000
4	88,000	143,00	148,00	159,000	122,000	113,000
5	78,000	127,00	121,00	113,000	106,000	105,000
6	83,000	195,00	263,00	217,000	155,000	153,000
7	105,000	206,00	219,00	159,000	107,000	89,000
8	89,000	200,00	226,00	176,000	142,000	111,000
9	132,000	210,00	252,00	194,000	119,000	139,000
10	106,000	380,00	279,00	221,000	176,000	132,000

Grupo Dexametasona 1,0mg/Kg

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	172,000	515,00	518,00	523,00	428,00	335,00
2	106,000	206,00	302,00	262,00	179,00	150,00
3	115,000	230,00	279,00	227,00	160,00	124,00
4	143,000	542,00	541,00	507,00	413,00	308,00
5	151,000	312,00	402,00	415,00	327,00	256,00
6	102,000	381,00	395,00	343,00	243,00	180,00
7	104,000	573,00	572,00	454,00	303,00	241,00
8	127,000	521,00	568,00	440,00	328,00	196,00
9	109,000	237,00	258,00	207,00	164,00	153,00

PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 0%
TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE

Grupo: DEXA0,5mg/Kg+Ex0%

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	99,0000	301,00	272,00	187,00	150,000	120,000
2	94,0000	290,00	319,00	217,00	137,000	117,000
3	94,0000	355,00	309,00	192,00	131,000	114,000
4	95,0000	485,00	445,00	271,00	193,000	131,000
5	96,0000	425,00	466,00	311,00	150,000	130,000
6	96,0000	335,00	428,00	228,00	153,000	128,000
7	90,0000	579,00	431,00	246,00	160,000	128,000
8	88,0000	258,00	320,00	203,00	130,000	110,000
9	87,0000	308,00	275,00	183,00	139,000	121,000
10	103,0000	237,00	244,00	173,00	132,000	112,000

Grupo DEXA1,0mg/Kg+Ex0%

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	170,000	455,00	427,00	286,00	202,00	135,000
2	144,000	302,00	375,00	306,00	208,00	133,000
3	107,000	212,00	189,00	147,00	126,00	120,000
4	145,000	409,00	421,00	270,00	166,00	123,000
5	122,000	254,00	271,00	165,00	141,00	151,000
6	151,000	495,00	497,00	368,00	268,00	171,000
7	175,000	466,00	544,00	494,00	399,00	260,000
8	138,000	423,00	424,00	308,00	204,00	141,000
9	139,000	543,00	560,00	525,00	430,00	312,000
10	121,000	312,00	341,00	233,00	140,00	114,000

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 0%
ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS**

	Salina	Dexa1,0	Salina+Ex0%	Dexa1.0+Ex0%
1	28,5	86,7	43,8	37,7
2	35,9	81,0	41,2	43,6
3	4,6	67,7	62,0	44,1
4	73,2	83,1	44,1	25,6
5	43,8	68,1	48,9	88,5
6	45,5	66,8	64,1	72,2
7	41,9	60,1	57,6	55,5
8	39,2	57,0	53,1	75,9
9	42,4	60,9	47,2	66,3
10			56,0	73,0

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 5%
PESO CORPORAL (mg/dia)**

Grupo: Salina

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	358,000	373,000	378,000	377,000	382,000	394,000	385,000	393,000	391,000	399,000
2	365,000	349,000	357,000	365,000	371,000	375,000	373,000	379,000	374,000	385,000
3	342,000	340,000	339,000	346,000	348,000	350,000	355,000	351,000	353,000	357,000
4	326,000	335,000	333,000	337,000	340,000	341,000	341,000	340,000	345,000	344,000
5	323,000	339,000	340,000	346,000	354,000	353,000	349,000	352,000	352,000	347,000
6	329,000	350,000	352,000	363,000	368,000	367,000	368,000	376,000	368,000	370,000
7	324,000	332,000	336,000	340,000	339,000	341,000	347,000	349,000	341,000	345,000
8	329,000	370,000	380,000	380,000	383,000	386,000	390,000	385,000	386,000	386,000
9	323,000	330,000	340,000	340,000	343,000	343,000	348,000	349,000	350,000	352,000
10	342,000	330,000	334,000	331,000	337,000	340,000	340,000	347,000	338,000	341,000

Grupo Dexametasona 0,1mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	364,000	394,000	393,000	401,000	397,000	405,000	381,000	368,000	350,000	345,000
2	354,000	352,000	360,000	359,000	367,000	362,000	349,000	334,000	325,000	314,000
3	355,000	346,000	348,000	347,000	353,000	353,000	339,000	331,000	316,000	316,000
4	328,000	336,000	345,000	344,000	347,000	348,000	330,000	314,000	295,000	376,000
5	322,000	373,000	383,000	380,000	387,000	381,000	368,000	355,000	348,000	340,000
6	326,000	350,000	339,000	342,000	348,000	347,000	319,000	322,000	302,000	299,000
7	322,000	331,000	341,000	338,000	342,000	338,000	329,000	321,000	307,000	306,000
8	326,000	346,000	355,000	360,000	364,000	365,000	347,000	336,000	335,000	327,000
9	322,000	365,000	368,000	371,000	375,000	378,000	363,000	347,000	314,000	306,000

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO + 5%
PESO CORPORAL (mg/dia)**

Grupo: Dexa0,5mg/Kg+Ex5%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	312,000	321,000	325,000	328,000	323,000	330,000	330,000	327,000	331,000	331,000
2	321,000	329,000	323,000	322,000	333,000	328,000	325,000	321,000	337,000	323,000
3	329,000	332,000	339,000	338,000	343,000	336,000	337,000	339,000	348,000	339,000
4	347,000	354,000	368,000	362,000	353,000	355,000	365,000	348,000	356,000	356,000
5	346,000	346,000	344,000	350,000	347,000	349,000	343,000	343,000	356,000	351,000
6	322,000	327,000	338,000	348,000	341,000	343,000	338,000	336,000	335,000	330,000
7	332,000	333,000	349,000	347,000	346,000	351,000	345,000	340,000	345,000	347,000
8	315,000	313,000	317,000	313,000	311,000	317,000	317,000	312,000	314,000	306,000

Grupo Dexa1,0mg/Kg+5%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento				
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
1	369,000	367,000	374,000	374,000	370,000	367,000	348,000	335,000	324,000	312,000
2	340,000	342,000	341,000	349,000	347,000	347,000	327,000	308,000	300,000	288,000
3	312,000	327,000	330,000	333,000	333,000	330,000	291,000	288,000	284,000	269,000
4	319,000	315,000	318,000	323,000	324,000	327,000	316,000	306,000	298,000	297,000
5	315,000	316,000	321,000	319,000	321,000	321,000	311,000	300,000	288,000	277,000
6	301,000	307,000	309,000	303,000	308,000	310,000	292,000	284,000	283,000	274,000
7	353,000	358,000	364,000	362,000	372,000	381,000	351,000	336,000	327,000	316,000

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 5%
CONSUMO DE RAÇÃO (mg/dia)**

Grupo: Salina

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	25,6600	32,560	27,950	33,310	32,0500	30,730	32,670	24,7000	32,730
2	26,2100	26,330	25,610	27,410	26,8900	21,740	27,750	17,4100	28,610
3	23,1700	25,870	26,270	25,630	24,0900	25,470	22,470	23,4600	26,130
4	18,8700	24,370	23,720	20,760	24,0300	21,470	20,210	23,2900	21,680
5	19,7500	22,650	19,320	24,150	20,0900	19,100	20,490	22,8900	21,830
6	25,1800	29,460	30,700	28,110	25,7800	28,480	31,840	22,4600	30,220
7	25,9800	23,320	28,130	21,640	24,7700	26,260	24,130	21,4400	25,700
8	23,6700	23,060	29,360	27,470	26,0600	33,530	27,880	26,5000	27,090
9	28,9400	28,730	28,770	26,140	24,3100	27,400	25,840	25,4700	24,390
10	22,9100	23,830	24,300	23,200	23,9300	21,910	27,420	20,3300	20,150

Grupo Dexa1,0mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	29,5200	31,560	26,3700	29,3100	28,330	17,880	14,2100	13,5600	12,900
2	25,6700	23,430	26,4100	25,6800	21,480	23,680	8,6700	10,8900	13,100
3	23,7800	20,050	23,6600	26,5600	25,450	18,140	13,5600	13,5700	13,540
4	26,4500	25,200	25,9500	23,7200	23,780	20,390	7,1700	5,9600	4,660
5	29,5800	29,510	33,6500	30,8500	23,210	23,670	11,7900	11,5500	11,330
6	24,1400	18,410	28,3000	28,4200	24,480	18,190	13,8000	11,7100	9,966
7	21,9000	27,940	24,1200	28,2600	24,500	24,770	14,7200	15,4500	16,200
8	26,9300	29,900	29,6400	24,0200	24,360	22,350	15,3300	13,7200	12,060
9	26,1300	26,490	26,6500	24,1000	23,790	17,480	12,8300	12,9500	13,110

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 5%
CONSUMO DE RAÇÃO (mg/dia)**

Grupo: Salina+Ex5%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	25,4400	27,360	25,6100	23,4800	23,0100	23,290	22,810	20,380	26,920
2	23,7500	22,620	25,7200	22,9500	21,7500	18,120	22,540	26,990	20,090
3	21,4000	24,040	21,7600	24,4500	20,2400	20,550	23,760	23,840	23,760
4	26,0000	30,250	26,6700	27,0200	23,4000	27,480	17,230	22,540	24,840
5	24,4400	23,080	24,9300	25,2300	21,3200	21,800	23,630	25,300	24,360
6	24,5000	24,770	26,2500	25,3200	24,3400	20,240	17,980	17,280	24,610
7	25,9900	33,540	29,2500	31,0800	30,1600	28,580	29,100	26,920	28,740
8	19,9300	21,220	20,4700	19,1800	18,5700	21,840	19,210	22,220	18,140

Grupo Dexam1,0mg/Kg+Ex5%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	27,420	27,500	25,280	19,9200	23,570	20,210	13,130	10,1900	14,380
2	24,710	22,910	26,470	23,2700	22,680	19,360	10,930	10,5000	11,090
3	22,060	23,280	21,440	19,8500	18,790	5,780	9,690	8,2000	14,010
4	22,520	21,430	21,860	21,2700	25,270	24,680	19,230	15,2200	20,520
5	18,470	22,030	20,940	20,1900	20,740	12,130	24,900	12,5400	13,990
6	20,060	18,090	19,600	18,9900	18,900	15,880	11,350	13,1800	13,450
7	26,770	30,500	26,450	31,5100	30,940	22,750	16,550	12,6100	14,880

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 5%
CONSUMO DE ÁGUA (mL/dia)**

Grupo: Salina

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	34,000	48,000	44,000	48,000	46,000	48,000	56,000	48,00	50,00
2	31,000	44,000	42,000	42,000	40,000	44,000	46,000	40,00	48,00
3	32,000	41,000	44,000	41,000	38,000	44,000	38,000	42,00	42,00
4	34,000	38,000	41,000	38,000	36,000	37,000	36,000	40,00	40,00
5	42,000	44,000	34,000	42,000	38,000	38,000	40,000	40,00	40,00
6	36,000	52,000	50,000	54,000	49,000	56,000	56,000	54,00	70,00
7	74,000	44,000	40,000	40,000	40,000	40,000	42,000	36,00	40,00
8	32,000	40,000	44,000	43,000	41,000	38,000	42,000	36,00	40,00
9	33,000	34,000	44,000	40,000	40,000	42,000	42,000	46,00	36,00
10	40,000	44,000	36,000	42,000	37,000	34,000	40,000	36,00	40,00

Grupo Dexa1,0mg/Kg

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	48,000	50,000	44,000	50,000	62,000	48,000	42,000	41,000	40,000
2	46,000	51,000	44,000	48,000	44,000	46,000	30,000	50,000	76,000
3	36,000	40,000	34,000	40,000	40,000	34,000	22,000	52,000	85,000
4	40,000	46,000	48,000	48,000	42,000	46,000	32,000	17,000	10,000
5	48,000	47,000	48,000	50,000	40,000	44,000	28,000	34,000	60,000
6	40,000	10,000	57,000	52,000	50,000	46,000	42,000	55,000	78,000
7	44,000	40,000	42,000	48,000	38,000	42,000	28,000	46,000	60,000
8	38,000	40,000	40,000	38,000	34,000	32,000	20,000	29,000	39,000
9	36,000	45,000	36,000	40,000	34,000	34,000	26,000	55,000	85,000

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 5%
CONSUMO DE ÁGUA (mL/dia)**

Grupo: Salina+Ex5%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	44,000	58,000	52,000	52,000	50,000	50,000	52,000	44,000	53,000
2	46,000	40,000	52,000	54,000	52,000	44,000	48,000	54,000	48,000
3	40,000	41,000	52,000	50,000	48,000	46,000	54,000	50,000	46,000
4	58,000	60,000	62,000	64,000	56,000	60,000	50,000	60,000	55,000
5	48,000	46,000	46,000	58,000	50,000	46,000	52,000	50,000	54,000
6	42,000	42,000	42,000	44,000	46,000	42,000	42,000	34,000	48,000
7	42,000	42,000	44,000	50,000	50,000	66,000	60,000	52,000	58,000
8	42,000	42,000	40,000	44,000	42,000	52,000	58,000	44,000	58,000

Grupo Dexa1,0mg/Kg+Ex5%

Ratos	Pré-tratamento					Tratamento			
	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
1	46,0000	50,000	44,000	40,0000	38,000	38,000	34,000	36,000	40,000
2	48,0000	48,000	48,000	44,0000	44,000	40,000	33,000	42,000	46,000
3	48,0000	44,000	42,000	40,0000	36,000	18,000	45,000	54,000	37,000
4	46,0000	46,000	42,000	44,0000	44,000	44,000	44,000	56,000	44,000
5	44,0000	48,000	47,000	44,0000	46,000	46,000	50,000	34,000	44,000
6	36,0000	42,000	34,000	38,0000	44,000	38,000	40,000	38,000	36,000
7	66,0000	42,000	52,000	50,0000	54,000	64,000	54,000	44,000	54,000

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 5%
TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE**

Grupo: Salina

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	91,000	125,00	128,00	118,000	117,000	118,000
2	113,000	234,00	208,00	166,000	126,000	124,000
3	99,000	148,00	152,00	153,000	134,000	117,000
4	88,000	143,00	148,00	159,000	122,000	113,000
5	78,000	127,00	121,00	113,000	106,000	105,000
6	83,000	195,00	263,00	217,000	155,000	153,000
7	105,000	206,00	219,00	159,000	107,000	89,000
8	89,000	200,00	226,00	176,000	142,000	111,000
9	132,000	210,00	252,00	194,000	119,000	139,000
10	106,000	380,00	279,00	221,000	176,000	132,000

Grupo Dexametasona 1,0mg/Kg

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	172,000	515,00	518,00	523,00	428,00	335,00
2	106,000	206,00	302,00	262,00	179,00	150,00
3	115,000	230,00	279,00	227,00	160,00	124,00
4	143,000	542,00	541,00	507,00	413,00	308,00
5	151,000	312,00	402,00	415,00	327,00	256,00
6	102,000	381,00	395,00	343,00	243,00	180,00
7	104,000	573,00	572,00	454,00	303,00	241,00
8	127,000	521,00	568,00	440,00	328,00	196,00
9	109,000	237,00	258,00	207,00	164,00	153,00

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 5%
TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE**

Grupo: Salina+Ex5%

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	112,000	341,00	295,00	202,00	166,00	132,00
2	100,000	471,00	449,00	319,00	198,00	158,00
3	104,000	307,00	317,00	235,00	207,00	146,00
4	112,000	550,00	506,00	338,00	218,00	155,00
5	102,000	173,00	218,00	187,00	163,00	146,00
6	97,000	353,00	468,00	289,00	184,00	149,00
7	90,000	542,00	504,00	312,00	268,00	169,00
8	95,000	269,00	309,00	196,00	158,00	130,00

Grupo Dexa1,0mg/Kg+Ex5%

RATOS	Basal	15	30	60	90	120
1	132,000	545,00	507,00	362,00	253,00	182,00
2	123,000	565,00	507,00	303,00	157,00	120,00
3	112,000	396,00	364,00	283,00	159,00	131,00
4	144,000	358,00	387,00	335,00	260,00	168,00
5	115,000	568,00	557,00	428,00	260,00	154,00
6	100,000	342,00	363,00	316,00	376,00	283,00
7	112,000	412,00	405,00	323,00	199,00	130,00

**PROTOCOLO – EXERCÍCIO FÍSICO + 5%
ESVAZIAMENTO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS**

	Salina	Dexa1,0	Salina+Ex5%	Dexa1,0+Ex5%
1	28,5	86,7	47,6	34,0
2	35,9	81,0	59,7	49,0
3	4,6	67,7	59,9	48,8
4	73,2	83,1	36,5	51,7
5	43,8	68,1	31,3	52,4
6	45,5	66,8	64,2	64,9
7	41,9	60,1	71,8	47,5
8	39,2	57,0	33,6	
9	42,4	60,9		

ANEXO B

**Inhibition of Appetite and Gastric Dysmotility Induced by
Dexamethasone Treatment in Rats: Influence of Physical Exercise**

Lúcia Castro Santos de Oliveira¹, Pedro Victor Nogueira Telles⁴; Jessica Fernanda Reis e Sousa⁴, Ana Karolina Martins Cavalcante³, Deysi Viviana Tenazoa Wong³ Roberto Cesar Lima-Junior³, Francisco Leonardo Torres-Leal^{1,2}, Armenio Aguiar dos Santos³, Moisés Tolentino Bento da Silva^{1,2,4*}.

¹ Postgraduate Program in Food and Nutrition. Federal University of Piauí, Teresina-PI, Brazil

²Postgraduate Program in Pharmacology. Federal University of Piauí, Teresina-PI, Brazil

³Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza-CE, Brazil.

⁴Department of Physical Education, Federal University of Piauí, Teresina-PI, Brazil.

Correspondence Author:

*Prof. Dr. Moisés Tolentino Bento da Silva.

Health Center Sciences, Department of Physical Education

Federal University of Piauí.

Teresina, PI/ Brazil

COD. 64049-550.

E-mail: tolentino@ufpi.edu.br

41 **ABSTRACT**

42

43 Physical exercise has been recommended as a non-pharmacological treatment for metabolic disorders
44 such as diabetes and dyslipidemias. Such diseases may lead to gastric dysmotility. The chronic use of
45 dexamethasone (DEX) induces insulin resistance and hyperglycemia that can be prevented by physical
46 exercise. However, the DEX effect on gastric motility and the role of exercise in this phenomenon is not
47 yet known. Our hypothesis is that physical exercise may modulate the metabolic effects of chronic
48 dexamethasone use by modifying the gastrointestinal and food behavior parameters. Male rats were
49 distributed into the following groups: Saline, DEX (0.1mg/kg, 0.5mg/Kg and 1.0mg/kg i.p) and exercise
50 (Saline + Exercise 0% or 5%, DEX+Exercise 0 or 5%) for 5 consecutives days. We evaluated the
51 anthropometric and nutritional parameters, blood glucose through Glucose Tolerance Test
52 intraperitoneally (GTTip) and gastric emptying in all experimental groups. Treatment with different doses
53 of DEX (0.1, 0.5 and 1.0 mg/kg) reduced significantly the body weight of the rats, without altering the
54 body composition, promoted hypophagia and reduced water intake. In addition, dexamethasone triggered
55 hyperglycemia and gastric dysmotility. When we associated the DEX treatment to swimming training 0%
56 and 5%, we observed that the physical exercise was responsible for improving the hyperglycemia and
57 gastric retention, but it was not able to avoid the reduction of body weight and alteration of the feeding
58 behavior of the animals.

59

60 **Keywords:** Dexamethasone, Hyperglycemia, Physical exercise, Dysmotility.

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81 1. INTRODUCTION

82 Metabolic diseases are characterized by a number of clinical changes such as elevated
83 triglyceride levels, reduced HDL-cholesterol, increased blood pressure, impaired glucose tolerance and
84 the development of insulin resistance. These changes are associated with pathologies such as diabetes,
85 obesity, dyslipidemias, hypertension, and the association of these can lead to the development of a
86 Metabolic Syndrome (Sasase, et al., 2013). The endocrine system deserves a great deal of attention in
87 view of the fact that most of these endocrine-metabolic disorders affect its functioning. In this context,
88 several experimental models have been proposed for the study of metabolic diseases. One of them would
89 be the induction of insulin resistance by chronic treatment of dexamethasone at the dose of 1mg / kg, both
90 for 5 days and for 10 days (Nicastro, et al., 2012).

91 Dexamethasone (DEX) is a synthetic glucocorticoid widely used in clinical practice because of
92 its anti-inflammatory and anti-allergic effects. However, its use may induce changes in glycemic and
93 energetic homeostasis generating insulin resistance, altered lipid metabolism, and may progress to
94 diabetes, due to the reduction of glucose uptake by peripheral tissues increasing the production and
95 release of hepatic glucose (Rafacho, et al., 2008; Barel, et al., 2010; Battiston, et al., 2016). In the
96 gastrointestinal tract, glucocorticoids are responsible for promoting the secretion of gastric acids, which
97 may lead to increased risk of developing ulcers. Glucocorticoids also have an antiemetic potential, and
98 DEX is widely used in cancer patients during the period of chemotherapy to prevent vomiting and nausea
99 (Tanihata, et al., 2004; Gounarides, et al., 2008) .

100 Regarding physical exercise, 60-day aerobic training is already shown to be able to minimize the
101 effects of dexamethasone-induced hyperglycemia (Dionisio, et al., 2014). In addition, aerobic physical
102 exercise concomitant with the use of DEX promotes a modulation of glycemic metabolism, through
103 regulatory and compensatory pathways in the body, and is responsible for the improvement of insulin
104 sensitivity and autonomic balance responses (Park, et al., 2005; Barel, et al., 2010, Herrera, et al., 2016).

105 However, it is still unclear which role DEX plays in gastrointestinal motility as well as which
106 role physical exercise may play in such changes. Thus, our hypothesis is that physical exercise may
107 modulate the metabolic effects of chronic dexamethasone use by modifying the gastrointestinal and food
108 behavior parameters.

109

110 2. METHODS

111 2.1. *Animals*

112 Eighty male Wistar rats (300 and 350 g) were obtained from the Agricultural Sciences Center of
113 the Federal University of Piauí (CCA-UFPI). The animals were kept in controlled temperature and
114 humidity, with light/dark cycle of 12h, and water and food controlled. All procedures were carried out in
115 accordance with the ethical norms of the National Animal Experimentation Council (CONCEA) and
116 approved by the Committee on Ethics in Animal Experimentation (CEUA / UFPI), under protocol no.
117 213/16.

118 2.2. *Murinometric Parameters and Body Composition*

119 The animals were distributed in groups according to their initial body weight (g), and this was
120 monitored daily, both in pretreatment and treatment period. After anesthesia by (ketamine - 100mg/kg

121 and xilazine - 10mg/kg, i.m) assessment the body weight and rat length were used to determine the
 122 following murinometric parameters (Body Mass Index (g/cm²), Lee Index (g/cm) and Specific Rate of
 123 Body Mass Gain (g/kg)) according to Novelli, et al (2007). The parameters of the body composition (Total
 124 Body Water -TBW in mL or %, Extracellular Fluid-ECF - in mL or %, Intracellular Fluid-ICF - in mL or
 125 %, Fat Free Mass-FFM - in g or % and Fat Mass-FM - in g or %) was evaluated by Bioimpedance
 126 Spectroscopy (BIS) method - ImpediMED® described by Hu, et al. (2012).

127 **2.3. Dexamethasone treatment and Intraperitoneal Glucose Tolerance Test (IpGTT).**

128 To evaluate the effect of different concentrations of disodium phosphate of dexamethasone
 129 (Decadron® - Ache, Campinas, Brazil) on different groups, we used the protocol described by Rafacho,
 130 et al., 2008. The rats were administered Dexamethasone (0.1 0.5 or 1.0 mg/kg) or control group (SS),
 131 which received saline solution (NaCl 0.9% - 1.0mL/kg). After 24 hours of fasting following of the last
 132 dose of saline or DEX administration the rats were submitted to the intraperitoneal Glucose Tolerance
 133 Test according Rafacho, et al., 2008. After fasting for 12 hours, 20µL of blood from the tail of each rat
 134 was collected at (0, 15, 30, 60, 90 and 120 minutes), to determinate the glucose concentration using
 135 reactive tapes and glycosimeter (Accu-chek Active, Roche®).

136 **2.4. Assesment of Food Behavior**

137 Dietary intake was evaluated for 10 days, including pre and post DEX or saline treatment. The
 138 rats were placed in individual cages, and the daily monitoring of food and water intake was carried out
 139 between 9:00 and 10:00 AM. For each rat was offered 250mL of filtered water and 40g of standard pellet
 140 feed (Presence Rats and Mice® - Agribands Purina do Brasil LTDA) daily, and the amount quantified 24
 141 hours after the offer (Macedo, et al., 2014). The centesimal composition of the feed used was
 142 380kcal/100g of feed, 63g of carbohydrate/100g of feed, 23g of proteins/100g of feed, and 4g of
 143 lipids/100g of feed (Silva, 2014); was used to calculate the following nutritional parameters (Sant'Diniz,
 144 et al., 2005):

- 145 1. Energy intake (EI, kcal/day) = mean food consumption (g) x dietary metabolizable energy (kcal);
- 146 2. Food efficiency (FE; %) = (Mean body weight gain (g) x 100) / energy intake (kcal/day)
- 147 3. Voluntary food intake (VFI, %) = (mean food consumption x 100) / mean body weight.

148 **2.5 Exercise protocol**

149 The aerobic training protocol used was the proposed by Molena-Fernandes, et al (2015), in
 150 which the rats swam in cylindrical tanks (80 cm in diameter and 120 cm in depth), with water at depth of
 151 approximately 100 cm and temperature of 30 ± 1°C.

152 After 4 days of adaptation to the liquid medium with gradual increase of the time duration of the
 153 exercise: 1st day - 10 minutes; 2nd day 20 minutes; 3rd day - 30 minutes; 4th day - 40 minutes. After this
 154 period the rats were housed in individual cages for 5 days for daily monitoring of body weight and control
 155 of food and water consumption, without performing any type of exercise. The DEX treatment was started
 156 on the 10th day of the protocol, with duration of 5 days, which the rats were submitted to swimming
 157 60min/day (treatment period). The rats were distributed in the following experimental groups: Saline
 158 (SS); Dexamethasone 1.0mg/kg (Dex1.0); Saline + Exercise 0% (SS+Ex0%); Dexamethasone 1.0mg/kg +
 159 Exercise 0% (Dex1.0+Ex0%); Saline + Exercise 5% (SS+Ex5%); Dexamethasone 1.0mg/kg + Exercise
 160 5% (Dex1.0+Ex5%).

161 **2.6. Assessment of Gastric Emptying**

162 One day after the DEX treatment period or control, the rats were fasted for 18 hours in different
163 groups. Next, they were gavage fed with a liquid test meal that consisted of 1.5 mL of 0.5 mg/mL of
164 phenol red in a 5% glucose solution. After 10-min post-prandial interval, the rats were sacrificed by a
165 thiopental overdose (100mg/kg i.p). Fractional gastric dye retention was assayed according to Reynell and
166 Spray (1956), a technique further adapted by our laboratory (Silva, et al., 2014).

167 **2.7. Evaluation of the relative weights of tissues**

168 After the DEX treatment and the assessment of gastric emptying, we evaluated the relative
169 weight of the following body tissues: adrenal glands, hypothalamus, extensor digitorum longus,
170 epididimal and retroperitoneal adipose tissue.

171 **2.8. Assessment of Cytokines**

172 The detection of cytokines (TNF α , IL1 β and IL6) presents in the gastric fundus, duodenum and
173 extensor digitorum longus (EDL) was determined in the supernatant of homogenized samples, using
174 commercial kits (IL-1 β , IL-6, TNF- α - R & D Systems) following the manufacturer's recommendations.
175 The absorption of the sample was measured using a spectrophotometer (Biotek®) using a 450nm wave.
176 The concentration of the cytokines in the tissue samples were determined from values obtained with the
177 standard curve performed with the different dilutions of the recombinant protein (Oliveira, et al., 2013)

178 **2.9. Statistical analysis**

179 Results are expressed as mean \pm SEM (standard error of mean) of each group (n =10 rats).
180 Values were considered significant if $P < 0.05$. For comparison of two or more groups we used analysis of
181 variance one-way (ANOVA) or 2-way (ANOVA) followed by Tukey's post-hoc test.

182

183 **3. RESULTS**

184 **3.1. Effect of DEX (0.1, 0.5 or 1.0mg/kg) on body weight and food intake.**

185 The Fig. 1 shows the values of body weight and food intake in DEX treatment or control rats.
186 We observed a significant decrease ($p < 0.05$) in the body weight variation of the DEX (0.1, 0.5 and
187 1.0mg) rats compared to the control group (3.5 ± 1.5 g vs. -32.6 ± 2.4 , -36.7 ± 2.4 and -43.6 ± 3.3 g). In
188 addition, we observed a significant decrease ($p < 0.05$) in the food intake variation of rats only DEX (0.5
189 and 1.0 mg) compared to controls (0.24 ± 1.1 g/day vs -9.7 ± 0.5 and -8.8 ± 1.2 g/day).

190 **3.2. Effect of treatment with DEX (0.1, 0.5 or 1.0mg / kg) on murinometric and nutritional parameters, body composition and tissue weight.**

192 In table 1, shows the mean values of the murinometric and nutritional parameters, as well as the
193 mean relative values of the tissues. We observed significant differences ($p < 0.05$) in all groups DEX
194 treatment compared to the control group. In addition, DEX treatment significantly decreased ($p < 0.05$)
195 energy intake and feed efficiency of rats (0.1, 0.5 and 1.0 mg/kg) compared to saline control rats. In
196 relation to body tissues, we observed that the treatment with different doses of DEX promoted a reduction
197 in the wet weight (g/100g) in the adrenal and adipose tissues retroperitoneal and epididimal, without
198 significant difference ($p > 0.05$) in the EDL muscle and in the hypothalamus. Dex-treated rats also showed
199 significant changes ($p < 0.05$) in the body composition compared to those treated with saline (Table 2).

200 **3.3. Effect of exercise (0% or 5%) on body weight and food intake of rats treated with DEX.**

201 In Fig. 2 are present the mean values of body weight, food and water intake of rats DEX
 202 treatment or not and whether or not submitted to physical exercise. We observed that rats receiving DEX
 203 (Dex1.0 and Dex1.0+Ex0%) had a significant decrease ($p < 0.05$) in body weight SS vs Dex1.0 ($3.50 \pm$
 204 1.51 g/day vs. -43.56 ± 3.26 g/day) and SS+Ex0% vs Dex1.0+Ex0% (4.86 ± 1.35 g/day vs. $-48.89 \pm$
 205 2.98 g/day) and SS food intake vs. Dex1.0 (0.244 ± 1.133 g/day vs. Dex1.0: -8.853 ± 1.281 g/day) and
 206 SS+Ex0% vs. Dex1.0+Ex0% (-0.244 ± 0.335 g/day vs Dex1.0+Ex0%: -8.057 ± 1.169 g/day).

207 In relation to exercise with 5% load, rats treated with dexamethasone 1.0mg/kg, associated or not
 208 to exercise + 5% (Fig. 3), presented a significant decrease ($p < 0.05$) in mean body weight from day 2 (SS:
 209 3.5 ± 1.5 g/day vs Dex1.0: -43.5 ± 3.6 g/day, Dex1.0+Ex5%: -49.8 ± 5.7 g/day; SS+Ex5%: 0.4 ± 1.4 g/day
 210 vs Dex1.0: -43.5 ± 3.2 g/day; SS+Ex5%: 0.4 ± 1.4 g/day vs Dex1.0+Ex5%: -49.8 ± 5.7 g/day). Figure 3C
 211 shows that Dex1.0mg associated or not with EX5% significantly decreased ($p < 0.05$) feed intake over the
 212 course of treatment (SS: 0.2 ± 1.1 g/day vs Dex1.0: -8.8 ± 1.2 g/day; SS: 2.3 ± 0.7 g/day vs. Dex1.0: $-8.8 \pm$
 213 1.2 g/day).

214 **3.4. Effect of treatment with DEX associated with exercise 0% or 5% on the murinometric and** 215 **nutritional parameters, body composition and tissue weight.**

216 In tables 3 and 4 show the mean values of the murinometric, nutritional and tissue weight
 217 parameters of the rats treated with DEX1.0mg and submitted to physical exercise 0% or 5%. Regarding
 218 the murinometric parameters, we observed that the physical exercise 0% and 5% significantly ($p < 0.05$)
 219 prevented the decrease of the BMI caused by the treatment with DEX. In relation to energy intake and
 220 food efficiency, the treatment with DEX1.0mg/Kg altered the alimentary behavior compared to the
 221 control groups. Regarding body tissues, we observed that DEX1.0mg/Kg caused significant alterations (p
 222 < 0.05), increasing (hypothalamus and EDL) as well as reducing the relative weight of Adrenals,
 223 Epididymal Adipose Tissue and Retroperitoneal Adipose Tissue).

224 **3.5. Glucose tolerance test in rats treated with DEX (0.1, 0.5 or 1mg / kg) and associated with physical** 225 **exercise 0% or 5%.**

226 Figure 4A shows the glycemic curve values during the GTT_{ip} test after treatment with DEX (0.1,
 227 0.5 or 1.0mg/kg). We observed a significant increase ($p < 0.05$) in glycemia of rats DEX0.5 and 1.0mg/Kg
 228 compared to control rats. In addition, we observed a significant improvement ($p < 0.05$) in hyperglycemia
 229 caused by Dex1.0mg/Kg of the rats that underwent both 0% and 5% physical exercise (Figs 4B and 4C).

230 **3.6. Effect of treatment with DEX (0.1, 0.5 or 1mg / kg) and associated with physical exercise 0% or** 231 **5% on gastric retention.**

232 Regarding gastric motility, we observed that the treatment with Dex0.5 and 1.0mg/Kg
 233 significantly increased ($p < 0.05$) the retention when compared to the control rats (SS: $39.6 \pm 2.2\%$ vs
 234 Dex0.5: $63.3 \pm 1.7\%$ and Dex1.0: $71.8 \pm 3.6\%$ Fig. 5A). In addition, both the 0% exercise and the 5%
 235 exercise were able to prevent significantly ($p < 0.05$) the increase in gastric retention induced by
 236 Dex1.0mg/Kg compared to the controls (Figs 5B and 5C).

237 **3.7. Cytokine responses (IL-1 β , IL-6, and TNF α) on the gastric fundus, duodenum and EDL of rats** 238 **treated with DEX 1.0mg/Kg and associated with exercise 0% or 5%.**

239 In relation to the dosage of the cytokines Fig. 6, we observed in Fig. 6A a significant decrease (p
 240 < 0.05) in IL-1 β levels in the stomach of the rats 0% exercise compared to the controls. In addition, we

241 observed a significant ($p < 0.05$) decrease in IL-1 β levels of the Dex1.0+ Ex5% rats compared to the
242 Dex1.0+Ex0% in the EDL. Regarding IL-6, we observed only changes in the duodenum as shown in Fig.
243 6E. On the other hand, we observed a significant decrease ($p < 0.05$) in TNF- α values in all groups treated
244 with Dex, compared to their respective control (Fig. 6G, 6H and 6I).

245

246 **4. DISCUSSION**

247 In the present study we observed that the chronic use of dexamethasone promotes gastric
248 dysmotility and alters the feeding behavior of rats. In addition, it has been shown that physical exercise is
249 capable of improving gastrointestinal changes through normalization of the hyperglycemia state.

250 Dex can be used as an experimental model for the study of repercussions on metabolism, where
251 it is used in a chronic way to reduce body weight, muscle atrophy, increase in adiposity, hypophagia,
252 glucose intolerance and insulin resistance. (Rafacho, et al., 2008). Regarding the study of nutritional
253 parameters and body composition, the literature is quite broad when applied to experimental animals. In
254 the current study, we used models proposed by Novelli, et al. (2007) e Sant'diniz, et al. (2005) to estimate
255 Lee's index, body mass index, energy intake, specific rate of weight gain, energy efficiency and voluntary
256 food intake. For the study of body composition, we chose to use the electric bioimpedance method,
257 according to Hu, et al. (2012).

258 Gastric emptying can be evaluated in several ways such as i) dilution of dye ii) respiratory
259 method through ¹³C carbon, iii) scintigraphy, iv) absorption of drugs such as acetaminophen or even by
260 biomagnetism (Agostinho, et al., 2010). In our study, we chose to use the dye dilution method proposed
261 by Reynell and Spray (1956). In addition, gastric emptying may be influenced by several physiological
262 factors such as alteration in gastric compliance, where this may lead to a greater accommodation and
263 decrease of the same, effects arising from the pyloric sphincter, considering that when it contracts, it
264 limits the passage of food or even retrograde bowel contractions known as duodenal brake (Américo, et
265 al., 2010).

266 The effects attributed to the use of DEX may be related to dose and duration of treatment, acute
267 or chronic (Rafacho, Boschero, Ortsäter, 2012). In the acute 4 to 6 hour regimen, Dex is responsible for
268 maintaining normal insulin levels or promoting a slight reduction in its sensitivity (Qi, et al, 2004). In
269 relation to the glycemic rate, a single dose of Dex may increase the rate of glucose decay or present
270 normoglycemia (Rafacho, Boschero, Ortsäter, 2012). Regarding chronic Dex use, in may dose (0.01 to
271 5mg/Kg body weight), duration 1 day to 8 weeks or as to the route of administration (intraperitoneal,
272 subcutaneous, intramuscular or oral) (Rafacho, et al., 2011; Park, et al., 2005; Choi, et al., 2006). In these
273 studies, there was a reduction in peripheral insulin sensitivity, increased lipolysis, increased blood glucose
274 concentration, and reduced glucose tolerance.

275 Our results demonstrated that significant reduction in body weight accompanied by changes in
276 body composition and a decrease in dose-dependent food intake occurred in all rats Dex treated and that
277 physical exercise was not able to prevent or attenuate the weight loss of the animals. Chruvattil, et al.,
278 (2016) and Macedo, et al. (2016) associate body weight reduction and food intake with hypothalamic
279 changes. According to them, hypothalamic insulin receptors are essential in the control and regulation of
280 appetite, and in combination with high Dex levels, inhibit the production of ghrelin and increase insulin

281 and leptin plasma levels of, inhibiting the release of anabolic peptides and stimulating the catabolic
282 (Asensio, Muzzinm, Rohner-Jeanrenaud, 2004).

283 Loss of muscle mass is one of the deleterious effects observed after treatment with Dex, mainly
284 for stimulating muscle proteolysis, mediated by activation of the ubiquitin-proteasome and lysosomal
285 (van Raalte, Ouwens, Diamants, 2009) pathways. Studies have demonstrated that myostatin, atrogin-1
286 and MuRF-1 may be associated with muscle atrophy induced by chronic treatment with Dexa (Macedo, et
287 al., 2016; Gilson, et al., 2007).

288 In this study, we observed that the Dex promoted atrophy of the adrenal glands compared to the
289 control group, with attenuation of this effect from the physical exercise. However, exercise was not able
290 to prevent EDL muscle atrophy in animals treated with Dex. In contrast, Barel, et al. (2010) demonstrated
291 that low to moderate intensity aerobic exercise was effective in attenuating EDL atrophy caused by
292 treatment with Dex1.0mg/kg. Regarding adipose tissue, treatment with Dex did not alter its weight.
293 However, when the treatment was performed associated with physical exercise (0% and 5%), the
294 epididymal and retroperitoneal adipose tissues had their weights reduced in relation to the control. We
295 suggest that training time may influence these effects since in this study rats exercised only during the
296 treatment protocol with Dex. On the other hand, Campbell, et al., (2009), associate the reduction of
297 adipose tissue weight with increased lipolysis due to the increase of the 11- β -hydroxysteroid
298 dehydrogenase (11 β HSD) and GR (glucocorticoid receptor) protein in association with physical
299 exercises, also influencing the reduction of obesity. Increased production of 11 β HSD1 in hepatocytes is
300 also responsible for increased hepatic glucose production and lipid synthesis, which in turn implicates in
301 the occurrence of various metabolic disorders, including hyperlipidemia and glucose intolerance (Iwasaki,
302 et al., 2008).

303 Our findings corroborate this understanding, since animals treated with Dex1.0 presented
304 hyperglycemia, and physical exercise was effective in significantly reducing the mean values of the
305 groups treated with Dex compared to the control group. Our data are similar to those found by Rafacho, et
306 al. (2008), in which circulating insulin levels were not sufficient to maintain glycemia normal levels in
307 the animals treated with dex1.0mg/kg. Similarly, Nunes, et al. (2013) also observed that treatment with
308 Dex led the animals to develop a picture of glucose intolerance, with values higher than the control group
309 throughout the test.

310 In this sense, it is well described that hyperglycemia is directly related to a decrease in gastric
311 emptying (MacGregor, et al., 1976). In individuals with type 1 diabetes a decrease in gastric emptying is
312 reported which may be related to increased glycemia levels as well as changes in insulin levels
313 (Parthasarathy, et al., 2016; Halland, & Bharucha, 2016). High glucose concentrations influence the
314 gastric emptying of the rats, where gastric emptying time of liquids is associated with blood glucose and
315 hypoglycaemia leads to acceleration of emptying, while delayed gastric emptying is associated with
316 hyperglycemia (Schwartz, et al., 1997; Phillips, et al, 2014).

317 One of the side effects of Dex use is the development of hyperglycemia and insulin resistance
318 (Protzek, et al., 2016). Thus, we suggest that the increase in glycemia caused by the chronic use of Dex
319 may trigger a decrease in gastric emptying. In fact, our results reveal a great delay in this emptying. On
320 the other hand, it seems that physical exercise by improving the glycemic state also favors the normality

321 of gastric emptying. In this sense, we believe that the dysmotility caused by Dex is related to the glycemic
322 alteration and that exercise plays a fundamental role in this glycemic control.

323 On the other hand, these glycemic alterations caused changes in dietary behavior, which
324 apparently did not change with exercise at any intensity. We suggest that the mechanisms involved in
325 appetite are different from those involved in gastrointestinal changes and may even have central and
326 peripheral sites of action.

327 We also investigated the role of cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF α) in gastric and muscular
328 tissues of rats treated with Dex or not and submitted to physical or sedentary exercise. Dex *per se* already
329 exerts an anti-inflammatory effect through transitional mechanisms (Ottaway, 1996; Prelovsek, et al.,
330 2006). However, it is well described that infusion of cytokines such as IL-1 β and TNF α delays gastric
331 emptying (Luo, et al., 2009). In this sense, we investigated whether gastrointestinal changes could be
332 involved with inflammation. In fact, we did not find any changes in cytokines related to the use of Dex.
333 On the other hand, physical exercise reduced tissue levels of IL-1 β in the stomach in rats receiving saline
334 and saline and 0% exercise, but there was no change between the groups treated with Dex. However, the
335 use of Dex 1.0mg/kg associated with exercise was responsible for the reduction of IL-1 β and TNF- α
336 cytokines in the EDL muscle.

337 In conclusion, we observed that the chronic use of Dex alters murinometric parameters, feeding
338 behavior and gastric motility in rats, and that the performance of physical exercise is capable of better
339 gastric glycemic and dysmotility. However, we can not rule out other mechanisms involved such as
340 neurohormonal changes. We suggest in this study that physical exercise plays a fundamental role in
341 improving the side effects caused by the chronic use of glucocorticoids and that it can be adopted as non-
342 pharmacological therapy for patients who use these drugs.

343

344

345 **Acknowledgments**

346 Author contributions: L.C.S.O., M.T.B.S. and A.A.S. concept and designed the research; L.C.S.O.,
347 P.V.N.T., J.F.R.S., A.K.M.C., D.V.T.W., and R.C.L.J. performed the experiments; L.C.S.O., M.T.B.S.
348 and A.A.S. analyzed the data; L.C.S.O. and M.T.B.S. prepared the figures; L.C.S.O. and M.T.B.S.
349 drafted the manuscript; M.T.B.S. and A.A.S. edited and revised the manuscript; all co-co-workers
350 approved the final version of manuscript.

351 This work is part of an Master in Sciences dissertation on Food and Nutrition presented by L.C.S.O. to
352 the Federal University of Piauí, Teresina-PI, Brazil. It was supported by grants from “*Coordenação de*
353 *Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior*” (CAPES), “*Conselho Nacional de Desenvolvimento*
354 *Científico e Tecnológico*” (CNPq) and “*Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e*
355 *Tecnológico*” (Funcap).

356 **Conflict of interests**

357 The authors declare no conflicts of interest.

358

359 **5. REFERÊNCIAS**

- 360 1. Agostinho, M., Américo, M.F., Marques, R.G., Zandoná, E.A., Stelzer, M., Corá, L.A., Andreis,
361 U., Oliveira, R.B., Miranda, J.R.A. (2010). AC biosusceptometry as a method for measuring
362 gastric contraction. 32nd Annual International Conference of the IEE EMBS.
363 <http://ieeexplore.ieee.org/document/5627855/> Accessed 20.03.2017.
- 364 2. Americo, M.F., Marques, R.G., Zandoná, E.A., Andreis, U., Stelzer, M., Corá, L.A., Oliveira,
365 R.B., Miranda, J.R.A. (2010). Validation of ACB *in vitro* and *in vivo* as a biomagnetic method
366 for measuring stomach contraction. 22, 1340-e374.
- 367 3. Asensio, C., Muzzin, P., Rohner-Jeanrenaud, F. (2004). Role of glucocorticoids in the
368 physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *International Journal of*
369 *Obesity*. 28, S45-S52.
- 370 4. Barel, M., Perez, O.A.B., Giozzet, V.A., Rafacho, A., Bosqueiro, J.R., & do Amaral, S.L.
371 (2010). Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy
372 induced by dexamethasone treatment. *Eur J Appl Physiol*, 108, 999-1007.
- 373 5. Battiston, F.G., dos Santos, C., Barbosa, A.M., Sehnem, S., Leonel, E.C.R., Taboga, S.R.,
374 Anselmo-Franci, J.A., Lima, F.B., & Rafacho, A. (2016). Glucose homeostasis in rats treated
375 with 4-vinylcyclohexene diepoxide is not worsened by dexamethasone treatment. *Journal of*
376 *Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 165, 170-181.
- 377 6. Campbell, J.E., Fediuc, S., Hawke, T.J., & Riddell, M.C. (2009). Endurance exercise training
378 increases adipose tissue glucocorticoid exposure: adaptations that facilitate lipolysis. *Metabolism*
379 *Clinical and Experimental*, 58, 651-660.
- 380 7. Choi, S.B., Jang, J.S., Hong, S.M, Jun, D.W., & Park, S. (2006). Exercise and dexamethasone
381 oppositely modulate β -cell function and survival via independent pathways in 90%
382 pancreatectomized rats. *Journal of endocrinology*, 190, 471-482.
- 383 8. Chruvattil, R., Banerjee, S., Nath, S., Machhi, J., Kharkwal, G., Yadav, M.R., & Gupta, S.
384 (2016). Dexamethasone alters the appetite regulations via induction of hypothalamic insulin
385 resistance in rat brain. *Mol Neurobiol*.
- 386 9. Dionisio, T.J., Louzada, J.C.A., Viscelli, B.A., Dionisio, E.J., Martuscelli, A.M., Barel, M.,
387 Perez, O.A.B., Bosqueiro, J.R., Brozoski, D.T., Santos, C.F., & Amaral, S.L. (2014). Aerobic
388 training prevents dexamethasone-induced peripheral insulin resistance. *Horm Metab Res*, 46(7),
389 484-489.
- 390 10. Gilson, H., Schakman, O., Combaret, L., Grobet, L., Attaix, D., Ketelslegers J.M., Thissen, J.P.
391 (2007). Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy.
392 *Endocrinology*. 148(1), 452-460.
- 393 11. Gounarides, J.S., Korach-André, M., Killary, K., Argentieri, G., Turner, O. & Laurent, D.
394 (2008). Effect of dexamethasone on glucose tolerance and fat metabolism in a diet-induced
395 obesity mouse model. *Endocrinology*, 149(2), 758-766.
- 396 12. Halland, M. & Bharucha, A.E. (2016). Relationship between control of glycemia and gastric
397 emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 14, 929-
398 936.

- 399 13. Herrera, N.A., Jesus, I., Shinohara, A.L., Dionisio, T.J., Santos, C.F., Amaral, S.L. (2016).
400 Exercise training attenuates dexamethasone-induced hypertension by improving autonomic
401 balance to the heart, sympathetic vascular modulation and skeletal muscle microcirculation. *J*
402 *Hypertens.* 34(10), 1967-1976.
- 403 14. Hu, L., Maslanik, T., Zerebeckyj, M., & Plato, C.F. (2012). Evaluation of bioimpedance
404 spectroscopy for the measurement of body fluid compartment volumes in rats. *Journal of*
405 *Pharmacological and Toxicological Methods*, 65, 75-82.
- 406 15. Iwasaki, Y., Takayasu, S., Nishiyama, M., Tsugita, M., Taguchi, T., Asai, M., Yoshida, M.,
407 Kambayashi, M., & Hashimoto, K. (2008). Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing
408 state? Effects of a multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic
409 glucocorticoid-activating enzyme (11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type I) gene. *Molecular*
410 *and Cellular Endocrinology*, 285, 10-18.
- 411 16. Luo, J-C., Cho, C-H., Ng, K-M., Hsiang, K-W., Lu, C-L., Chen, T-S., Chang, F-Y., Lin, H-C.,
412 Perng, C-L., Lee, S-D. (2009). Dexamethasone inhibits tumor necrosis factor- α -stimulated gastric
413 epithelial cell migration. *J Chin Med Assoc.* 72(10), 509-514.
- 414 17. Macedo, A.G., Krug, A.L.O., Souza, L.M., Martuscelli, A.M., Constantino, P.B., Zago, A.S.,
415 Rush, J.W.E., Santos, C.F., Amaral, S.L. (2016) Time-course changes of catabolic proteins
416 following muscle atrophy induced by dexamethasone. *Steroids.* 107, 30-36.
- 417 18. Macgregor, I.L., Gueller, R., Watts, H.D., Meyer, J.H. (1976). The effect of acute hyperglycemia
418 in gastric emptying in man. *Gastroenterology.* 70(2), 190-196.
- 419 19. Molena-Fernandes, C., Bersani-Amado, C.A., Ferraro, Z.M., Hintze, L.J., Nardo JR, N., &
420 Cuman, R.K.N. (2015). Effects of exercise and metformin on the prevention of glucose
421 intolerance: a comparative study. *Braz J Med Biol Res*, 48(12), 1101-1108.
- 422 20. Nicastro, H., Zanchi, N.E., da Luz, C.R., de Moraes, W.M., Ramona, P., de Siqueira Filho,
423 M.A., Chaves, D.F., Medeiros, A., Brum, P.C., Dardevet, D., & Lancha JR, A.H. (2012) Effects
424 of leucine supplementation and resistance exercise on dexamethasone-induced muscle atrophy
425 and insulin resistance in rats. *Nutrition*, 28(4), 465-471.
- 426 21. Novelli, E.L.B., Diniz, Y.S., Galhardi, C.M., Ebaid, G.M.X., Rodrigues, H.G., Mani, F.,
427 Fernandes, A.A.H., Cicogna, A.C., & Novelli Filho, J.L.V.B. (2007). Anthropometrical
428 parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*, 41, 111-119.
- 429 22. Nunes, E.A., Gonçalves-Neto, L.M., Ferreira, F.B.D., dos Santos, C., Fernandes, L.C., Boschero,
430 A.C., Calder, P.C., & Rafacho, A. (2013). Glucose intolerance induced by glucocorticoid excess
431 is further impaired by co-administration with β -Hydroxy- β -methylbutyrate in rats. *Appl.*
432 *Physiol. Nutr. Metab*, 38, 1137-1146.
- 433 23. Oliveira, A.G., Araujo, T.G., Carvalho, B.M., Guadagnini, D., Rocha, G.Z., Bagarolli, R.A.,
434 Carvalheira, J.B.C. & Saad, M.J.A. (2013). Acute exercise induces a phenotypic switch in
435 adipose tissue macrophage polarization in diet-induced obese rats. *Obesity*, 21(12), 2545-2556.
- 436 24. Ottaway, C.A. (1996). Role of the neuroendocrine system in cytokine pathways in inflammatory
437 bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 10(suppl 2), 10-15.

- 438 25. Park, S., Jang, J.S., Jun, D.W., Hong, S.M. (2005). Exercise enhances insulin and leptin
439 signaling in the cerebral cortex and hypothalamus during dexamethasone-induced stress in
440 diabetic rats. *Neuroendocrinology*. 82, 282-293.
- 441 26. Parthasarathy, G., Kudva, Y.C., Low, P.A., Camilleri, M., Basu, A., Bharucha, A.E. (2016).
442 Relationship between gastric emptying and diurnal glycemic control in type1 diabetes mellitus: a
443 randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 102, 398-406.
- 444 27. Phillips, L.K., Rayner, C.K., Jones, K.L., & Horowitz, M. (2014). Measurement of gastric
445 emptying in diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28, 894-903.
- 446 28. Prelovsek, O., Mars, T., Jevsek, M., Podbregar, M., & Grubic, Z. (2006). High dexamethasone
447 concentration prevents stimulatory effects of TNF- α and LPS on IL-6 secretion from the
448 precursors of human muscle regeneration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 291,
449 R1651-R1656.
- 450 29. Protzek, A.O.P., Rezende, L.F., Costa-Junior, J.M., Ferreira, S.M., Cappelli, A.P.G., Paula,
451 F.M.M., Souza, J.C., Kurauti, M.A., Carneiro, EM., Rafacho, A., Boschero, A.C. (2016)
452 Hyperinsulinemia caused by dexamethasone treatment is associated with reduced insulin
453 clearance and lower hepatic activity of insulin-degrading enzyme. *Journal of steroid*
454 *biochemistry & molecular biology*. 155, 1-8.
- 455 30. Qi, D., Pulinilkunnil, T., An, D., Ghosh, S., Abrahani, A., Pospisilik, J.A., Brownsey, R.,
456 Wambolt, R., Allard, M., & Rodrigues, B. Single-dose dexamethasone induces whole-body
457 insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate metabolism. *Diabetes*, 53,
458 1790-1797.
- 459 31. Rafacho, A., Abrantes, J.L.F., Ribeiro, D.L., Paula, F.M., Pinto, M.E., Boschero, A.C., &
460 Bosqueiro, J.R. (2011). Morphofuncional alterations in endocrine pancreas of short- and long-
461 term dexamethasone-treated rats. *Horm metab res*, 43, 275-281.
- 462 32. Rafacho, A., Boschero, A.C., & Ortsäter, H. (2012). Funcional and molecular aspects of
463 glucocorticoids in the endocrine pancreas and glucose homeostasis. State of the art of the
464 therapeutic endocrinology. Chapter 6, 121-152.
- 465 33. Rafacho, A., Giozzet, V.A.G., Boschero, A.C., & Bosqueiro, J.R. Functional alterations in
466 endocrine pancreas of rats with different degrees of dexamethasone-induced insulin resistance.
467 *Pancreas*, 36(3), 285-293.
- 468 34. Reynell, P.C., & Spray, G.H. (1956). A technique for the simultaneous measurement of
469 gastrointestinal transit and intestinal absorption in rats. *J Physiol*, 131, 452-62.
- 470 35. Sant'Diniz, Y., Faine, L.A., Galhardi, C.M., Rodrigues, H.G., Ebaid, G.X., Burneiko, R.C.,
471 Cicogna, A.C., Novelli, E.L.B. (2005). Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets:
472 metabolic syndrome and oxidative stress in rats. *Nutrition*. 21, 749-755.
- 473 36. Sasase, T., Pezzolesi, M.G., Yokoi, N., Yamada, T. & Matsumoto, K. (2013). Animal models of
474 diabetes and metabolic disease. *Journal of Diabetes Research*, 2013, 1-2.
- 475 37. Schvarcz, E., Palmér, M., Aman, J., Horowitz, M., Stridsberg, M., & Berne, C. (1997).
476 Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with
477 insulin-dependent diabetes Mellitus. *Gastroenterology*, 113, 60-66.

- 478 38. Silva, J.E. Repercussões de uma dieta hiperlipídica no período perinatal sobre a ontogênese dos
479 reflexos e a morfometria intestinal de ratos. Dissertação (Mestrado em Nutrição). Universidade
480 Federal do Pernambuco. 2014.
- 481 39. Silva, M.T.B., Palheta-Junior, R.C., Sousa, D.F., Fonseca-Magalhães, P.A., Okoba, W., Campos,
482 C.P.S., Oliveira, R.B., Magalhães, P.J.C., & Santos, A.A. (2014). Sodium bicarbonate treatment
483 prevents gastric emptying delay caused by acute exercise in awake rats. *J Appl Physiol*, 116,
484 1133–1141.
- 485 40. Tanihata, S., Oda, S., Nakai, S. & Uchiyama, T. (2004). Antiemetic effect of dexamethasone on
486 cisplatin-induced early and delayed emesis in the pigeon. *European journal of pharmacology*,
487 484, 311-321.
- 488 41. van Raalte, D.H., Ouwens, D.M., Diamants, M. (2009). Novel insights into glucocorticoids-
489 mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest*.
490 39(2), 81-93.
- 491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516

517 Figure 1. (A) Mean of animals body weight (g) in pretreatment and treatment periods. (B) Variation of
 518 body weight during treatment period. (C) Daily food consumption curve (g/day) in the pretreatment and
 519 in treatment periods. (D) Variation of food intake during treatment period. Experimental groups: Control
 520 (-○- SS); Dexamethasone 0.1mg/kg (-□- Dex0.1); Dexamethasone 0.5mg/kg (-●- Dex0.5);
 521 Dexamethasone 1.0mg/kg (-■- Dex1.0). Data expressed by mean ± SEM. 2-way ANOVA followed by
 522 Tukey posttest. Significance: $p < 0.05$. ^a – SS vs Dex0.1, ^b – SS vs Dex0.5, ^c – SS vs Dex1.0, ^d – Dex0.1 vs
 523 Dex0.5, ^e – Dex0.1 vs Dex1.0, ^f – Dex0.5 vs Dex1.0.

524 Table 1. Murinometric and nutritional parameters variation in experimental groups: Control (SS);
 525 Dexamethasone 0.1mg/kg (Dex0.1mg/kg); Dexamethasone 0.5mg/kg (Dex0.5mg/kg); Dexamethasone
 526 1.0mg/kg (Dex1.0mg/kg). Data are expressed by mean ± SEM. One-way ANOVA followed by Tukey
 527 posttest. Significance $p < 0.05$: ^a – SS vs Dex0.1, ^b – SS vs Dex0.5, ^c – SS vs Dex1.0, ^d – Dex0.1 vs
 528 Dex0.5, ^e – Dex0.1 vs Dex1.0, ^f – Dex0.5 vs Dex1.0, ^g – pretreatment vs treatment. SRBMG – Specific
 529 Rate of Body Mass Gain, BMI – Body Mass Index, EI – Energy Intake, FE – Feed Efficiency, VFI –
 530 Voluntary Food Intake.

531 Table 2. Bioimpedance spectroscopy. Analysis of body composition after treatment period in control (SS)
 532 and dexamethasone 1.0mg/kg (Dex1.0) groups. Data are expressed as mean ± SEM. Two-way ANOVA
 533 followed Tukey posttest. Significance: $p < 0.05$.

534

535 Figure 2. (A) Mean of animals body weight (g) in pretreatment and treatment periods. (B) Variation of
 536 body weight during treatment period. (C) Daily food consumption curve (g/day) in the pretreatment and
 537 in treatment periods. (D) Variation of food intake during treatment period. Experimental groups: Control
 538 (-○- SS); Dexamethasone 1.0mg/kg (-□- Dex1.0); Saline + Exercise 0% (-●- SS+Ex0%); Dexamethasone
 539 1.0mg/kg + Exercise 0% (-■- Dex1.0+Ex0%). Data expressed by mean ± SEM. Two-way ANOVA
 540 followed by Tukey posttest. Significance: $p < 0.05$. ^a – SS vs Dex1.0, ^b – SS vs SS+Ex0%, ^c – SS vs
 541 Dex1.0+Ex0%, ^d – Dex1.0 vs SS+Ex0%, ^e – Dex1.0 vs Dex1.0+Ex0%, ^f – SS+Ex0% vs Dex1.0+Ex0%.

542

543 Figure 3. (A) Mean of animals body weight (g) in pretreatment and treatment periods. (B) Variation of
 544 body weight during treatment period. (C) Daily food consumption curve (g/day) in the pretreatment and
 545 in treatment periods. (D) Variation of food intake during treatment period. Experimental groups: Control
 546 (-○- SS); Dexamethasone 1.0mg/kg (-□- Dex1.0); Saline + Exercise 5% (-●- SS+Ex5%); Dexamethasone
 547 1.0mg/kg + Exercise 5% (-■- Dex1.0+Ex5%). Data expressed by mean ± SEM. Two-way ANOVA
 548 followed by Tukey posttest. Significance: $p < 0.05$. ^a – SS vs Dex1.0, ^b – SS vs SS+Ex5%, ^c – SS vs
 549 Dex1.0+Ex5%, ^d – Dex1.0 vs SS+Ex5%, ^e – Dex1.0 vs Dex1.0+Ex5%, ^f – SS+Ex5% vs Dex1.0+Ex5%.

550 Table 3. Murinometric and nutritional parameters variation, in experimental groups: Control (SS);
 551 Dexamethasone 1.0mg/kg (Dex1.0); Saline + Exercise 0% (SS+Ex0%); Dexamethasone 1.0mg/kg +
 552 Exercise 0% (Dex1.0+Ex0%) Data are expressed by mean ± SEM. One-way ANOVA followed by Tukey
 553 posttest. Significance $p < 0.05$: ^a – SS vs Dex1.0, ^b – SS vs SS+Ex0%, ^c – SS vs Dex1.0+Ex0%, ^d –
 554 Dex1.0 vs SS+Ex0%, ^e – Dex1.0 vs Dex1.0+Ex0%, ^f – SS+Ex0% vs Dex1.0+Ex0%, ^g – pretreatment vs
 555 treatment. SRBMG – Specific Rate of Body Mass Gain, BMI – Body Mass Index, EI – Energy Intake, FE
 556 – Feed Efficiency, VFI – Voluntary Food Intake.

557 Table 4. Murinometric and nutritional parameters variation, in experimental groups: Control (SS);
 558 Dexamethasone 1.0mg/kg (Dex1.0); Saline + Exercise 5% (SS+EX5%); Dexamethasone 1.0mg/kg +
 559 Exercise 5% (Dex1.0+Ex5%). Data are expressed by mean \pm SEM. One-way ANOVA followed by
 560 Tukey posttest. Significance $p < 0.05$: ^a – SS vs Dex1.0, ^b – SS vs SS+Ex0%, ^c – SS vs Dex1.0+Ex0%, ^d –
 561 Dex1.0 vs SS+Ex0%, ^e – Dex1.0 vs Dex1.0+Ex0%, ^f – SS+Ex0% vs Dex1.0+Ex0%, ^g – pretreatment vs
 562 treatment. SRBMG – Specific Rate of Body Mass Gain, BMI – Body Mass Index, EI – Energy Intake, FE
 563 – Feed Efficiency, VFI – Voluntary Food Intake.

564 Figure 4. Intraperitoneal Glucose Tolerance Test, performed 24 hours after the 5th day of dexamethasone
 565 treatment, and the *inset* shows AUC. Experimental groups: **(A)** Control (-○- SS); Dexamethasone
 566 0.1mg/kg (-□- Dex0.1); Dexamethasone 0.5mg/kg (-●- Dex0.5); Dexamethasone 1.0mg/kg (-■- Dex1.0).
 567 **(B)** Control (-○- SS); Dexamethasone 1.0mg/kg (-□- Dex1.0); Saline + Exercise 0% (-●- SS+Ex0%);
 568 Dexamethasone 1.0mg/kg + Exercise 0% (-■- Dex1.0+Ex0%), **(C)** Control (-○- SS); Dexamethasone
 569 1.0mg/kg (-□- Dex1.0); Saline + Exercise 5% (-●- SS+Ex5%); Dexamethasone 1.0mg/kg + Exercise 5%
 570 (-■- Dex1.0+Ex5%). Data expressed by mean \pm SEM. Two-way ANOVA followed by Tukey posttest,
 571 and AUC analyzed by One-way ANOVA followed by Tukey posttest. Significance: $p < 0.05$. **(A)*** vs
 572 respective control; Dex0.1 vs Dex1.0; Dex0.5 vs Dex1.0. **(B)** *SS vs Dex1.0; SS vs Dex1.0+Ex0%;
 573 Dex1.0 vs SS+Ex0%. **(C)** *SS vs Dex1.0; SS vs SS+Ex5%; SS vs Dex1.0+Ex5%.

574 Figure 5. Effect of dexamethasone administration on the rate of gastric retention in all experimental
 575 groups: **(A)** Control (SS); Dexamethasone 0.1mg/kg (Dex0.1); Dexamethasone 0.5mg/kg (Dex0.5);
 576 Dexamethasone 1.0mg/kg (Dex1.0); **(B)** Control (SS); Dexamethasone 1.0mg/kg (Dex1.0); Saline +
 577 Exercise 0% (SS+Ex0%); Dexamethasone 1.0mg/kg + Exercise 0% (Dex1.0+Ex0%); **(C)** Control (SS);
 578 Dexamethasone 1.0mg/kg (Dex1.0); Saline + Exercise 5% (SS+Ex5%), Dexamethasone 1.0mg/kg +
 579 Exercise 5% (Dex1.0+x5%). Data are expressed as mean \pm SEM. One-way ANOVA followed by Tukey
 580 posttest. Significance $p < 0.05$. **(A)** * - vs Saline vs Dex0.5; Saline vs Dex1.0; Dex0.1 vs Dex0.5; Dex0.1
 581 vs Dex1.0. **(B)*** - SS vs Dex1.0; SS vs Dex1.0+Ex0%; **(C)** * - SS vs Dex1.0; Dex1.0 vs Dex1.0+Ex5%.

582 Figure 6. Tissue levels of cytokines. Data are expressed as means \pm SEM. One-way ANOVA followed by
 583 Tukey posttest. Significance $p < 0.05$. * IL-1 β – EDL: Dex1.0+Ex0% vs Dex1.0+Ex5%; Gastric fundus:
 584 SS vs SS+Ex0%; TNF- α – EDL: SS vs Dex1.0+Ex0%; SS vs Dex1.0+Ex5%; SS+Ex0% vs
 585 Dex1.0+Ex0%; SS+Ex0% vs Dex1.0+Ex5%; SS+Ex5% vs Dex1.0+Ex0%; SS+Ex5% vs Dex1.0+Ex5%.

586

587

588

589

590

591

592

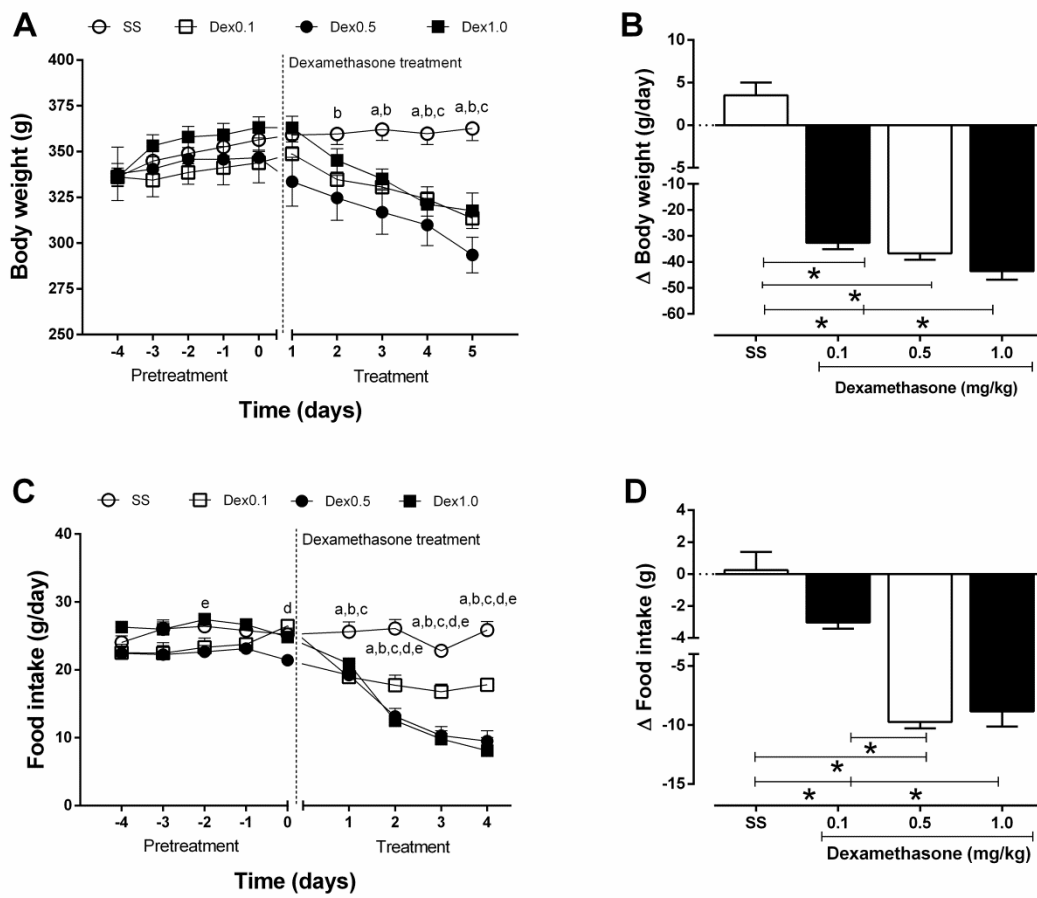
593

594

595

596

597
 598
 599
 600
 601
 602
 603
 604
 605
 606
 607



608
 609
 610
 611
 612
 613
 614
 615
 616
 617

Fig. 1

618

	SS	Dex 0.1mg/Kg	Dex 0.5mg/Kg	Dex 1.0mg/Kg
Murinometric parameters				
SRBMG (g/Kg)	0.051 ± 0.013	-0.402 ± 0.034 ^a	-0.458 ± 0.029 ^b	-0.459 ± 0.027 ^c
Lee Index (g/cm)	0.296 ± 0.004	0.278 ± 0.002 ^a	0.281 ± 0.002 ^b	0.271 ± 0.002 ^c
BMI (g/cm ²)	0.627 ± 0.021	0.534 ± 0.011 ^a	0.546 ± 0.010 ^b	0.483 ± 0.003 ^c
Nutritional parameters				
EI (kcal/day)	95.31 ± 3.74	61.49 ± 1.68 ^a	46.75 ± 3.61 ^{b,d}	57.80 ± 2.01 ^c
FE (%)	0.054 ± 0.014	-0.644 ± 0.065 ^a	-0.899 ± 0.114 ^b	-0.397 ± 0.042 ^{c,f}
VFI (%)	6.941 ± 0.191	4.903 ± 0.121 ^a	3.590 ± 0.227 ^{b,d}	4.351 ± 0.122 ^{c,f}
Tissues (g/100g)				
Adrenal	0.014 ± 0.001	0.0123 ± 0.001	0.011 ± 0.001 ^b	0.011 ± 0.001 ^c
EDL	0.045 ± 0.002	0.040 ± 0.003	0.037 ± 0.003	0.047 ± 0.003 ^f
Hypothalamus	0.017 ± 0.001	0.015 ± 0.001	0.020 ± 0.001 ^d	0.021 ± 0.002 ^e
Epididimal A.T.	1.315 ± 0.036	1.187 ± 0.149	0.998 ± 0.092	1.513 ± 0.037 ^f
Retroperitoneal A.T.	0.991 ± 0.107	0.624 ± 0.082 ^a	0.535 ± 0.094 ^b	0.633 ± 0.077

619 SRBMG – Specific Rate of Body Mass Gain, BMI – Body Mass Index, EI – Energy Intake, FE – Feed
620 Efficiency, VFI – Voluntary Food Intake, EDL - Extensor Digitorum Longus, A.T. – Adipose Tissue.

621

622

Table 1

623

624

625

626

627

628

	SS	Dexa1.0mg/Kg
TBW		
mL	-9.6 ± 6.8	7.6 ± 3.2*
%	-7.7 ± 2.4	-2.0 ± 1.0*
ECF		
mL	-1.2 ± 1.6	1.3 ± 1.0
%	3.8 ± 2.0	-2.1 ± 0.3*
ICF		
mL	-9.8 ± 5.7	5.9 ± 1.6*
%	-3.8 ± 1.9	2.1 ± 0.3*
FFM		
g	-13.1 ± 9.3	13.3 ± 3.8*
%	-10.5 ± 3.2	-2.7 ± 1.4*
FM		
g	33.4 ± 7.8	13.0 ± 3.9*
%	10.5 ± 3.2	2.7 ± 1.4*

629 Total Water Body (TBW); Extracellular Fluid (ECF); Intracellular Fluid (ICF); Fat-Free Mass (FFM); Fat
 630 Mass (FM).
 631

632

633

Table 2

634

635

636

637

638

639

640

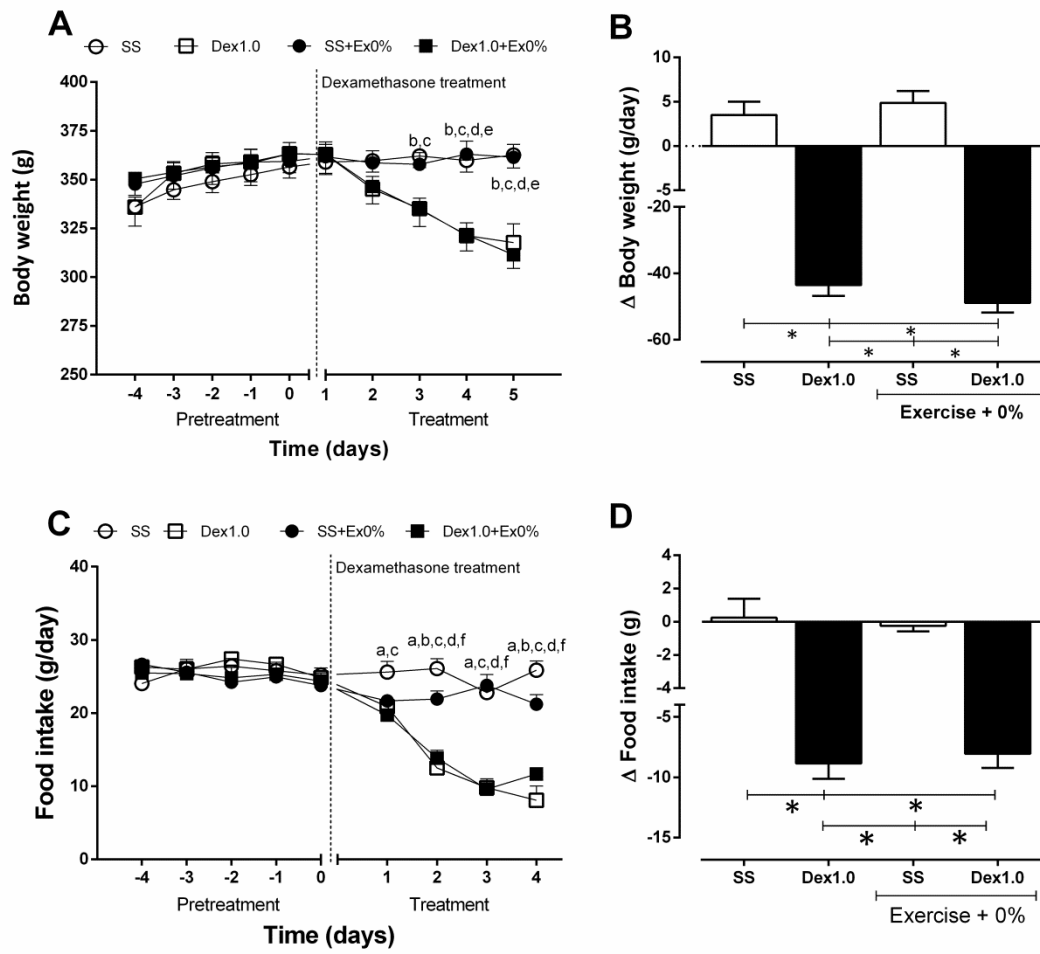
641

642

643

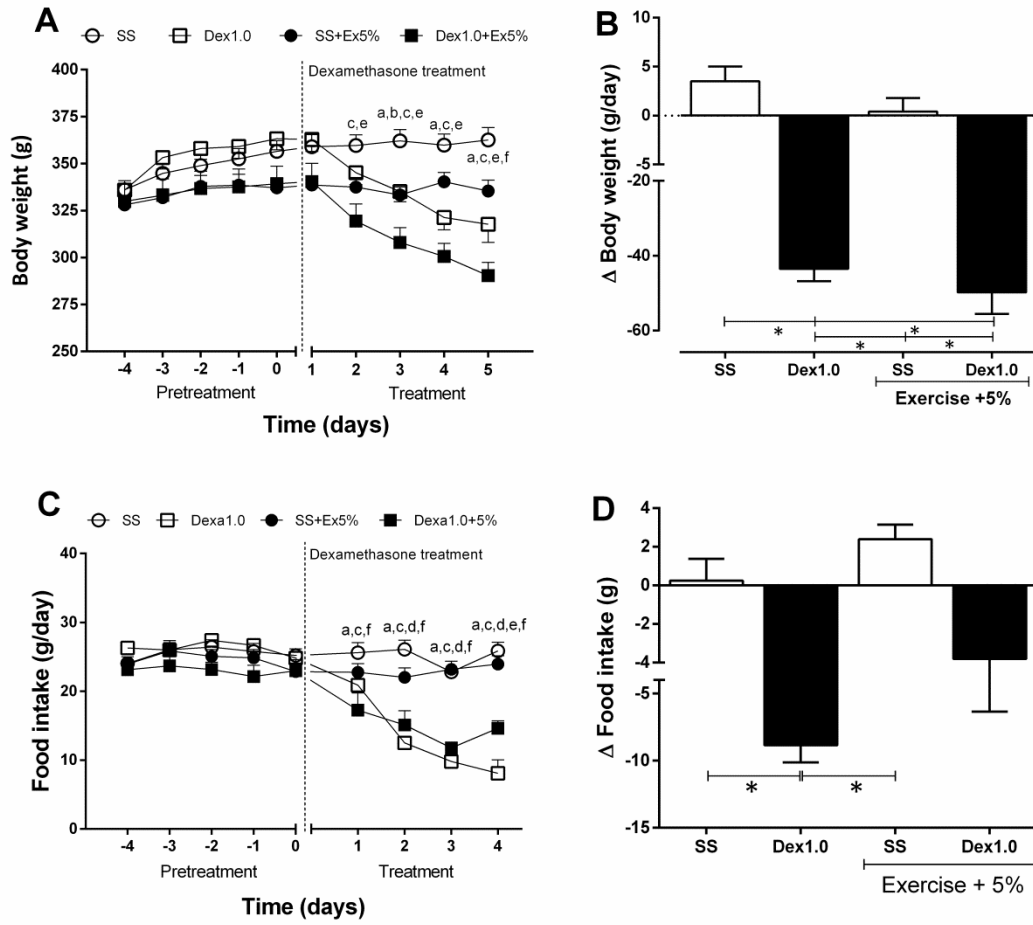
644

645



646
 647
 648
 649
 650
 651
 652
 653
 654
 655
 656
 657

Fig. 2



658
 659
 660
 661
 662
 663
 664
 665
 666
 667
 668
 669
 670
 671
 672
 673
 674
 675
 676
 677

Fig 3

	SS	Dex1.0mg/Kg	SS+Ex0%	Dex1.0mg/Kg+Ex0%
Murinometric parameters				
SRBMG (g/Kg)	0.051 ± 0.013	-0.459 ± 0.027 ^a	0.023 ± 0.025 ^d	-0.563 ± 0.029 ^{c,f}
Lee Index (g/cm)	0.296 ± 0.004	0.271 ± 0.002 ^a	0.278 ± 0.002 ^b	0.272 ± 0.002 ^c
BMI (g/cm ²)	0.628 ± 0.021	0.483 ± 0.003 ^a	0.551 ± 0.009 ^{b,d}	0.510 ± 0.010 ^d
Nutritional parameters				
EI (kcal/day)	95.31 ± 3.74	57.80 ± 2.01 ^a	84.16 ± 3.78 ^d	52.08 ± 2.21 ^{c,f}
FE (%)	0.068 ± 0.018	-0.455 ± 0.039 ^a	0.028 ± 0.038 ^d	-1.100 ± 0.075 ^{c,e,f}
VFI (%)	6.941 ± 0.191	4.351 ± 0.122 ^a	6.185 ± 0.244 ^{b,d}	4.173 ± 0.173 ^{c,f}
Tissues (g/100g)				
Adrenal	0.014 ± 0.001	0.011 ± 0.001 ^a	0.0163 ± 0.001 ^{b,d}	0.013 ± 0.001 ^e
EDL	0.045 ± 0.002	0.047 ± 0.003	0.035 ± 0.002 ^{b,d}	0.038 ± 0.001 ^{c,e}
Hypothalamus	0.017 ± 0.002	0.021 ± 0.002	0.012 ± 0.001 ^d	0.015 ± 0.008 ^e
Epididimal A.T.	1.315 ± 0.036	1.513 ± 0.037 ^a	1.129 ± 0.053 ^{b,d}	1.255 ± 0.046 ^f
Retroperitoneal A.T.	0.991 ± 0.107	0.633 ± 0.077	0.708 ± 0.110	0.520 ± 0.075 ^c

678 SRBMG – Specific Rate of Body Mass Gain, BMI – Body Mass Index, EI – Energy Intake, FE – Feed
679 Efficiency, VFI – Voluntary Food Intake, EDL - Extensor Digitorum Longus, A.T. – Adipose Tissue.
680

681 Table 3
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703

	SS	Dex1.0mg/Kg	SS+Ex5%	Dex1.0mg/Kg+Ex5%
Murinometric parameters				
SRBMG (g/Kg)	0.039 ± 0.017 ^d	-0.533 ± 0.044 ^a	-0.041 ± 0.027 ^d	-0.583 ± 0.050 ^{c,f}
Lee Index (g/cm)	0.296 ± 0.004	0.271 ± 0.002 ^a	0.274 ± 0.003 ^b	0.272 ± 0.002 ^c
BMI (g/cm ²)	0.627 ± 0.021	0.483 ± 0.003 ^a	0.524 ± 0.013 ^b	0.501 ± 0.009 ^c
Nutritional parameters				
EI (kcal/day)	95.31 ± 3.74	57.80 ± 2.01 ^a	84.38 ± 2.14 ^d	55.82 ± 4.73 ^{c,f}
FE (%)	0.068 ± 0.018 ^g	-0.455 ± 0.039 ^a	-0.026 ± 0.025 ^d	-0.974 ± 0.121 ^{c,e,f}
VFI (%)	6.941 ± 0.191	4.351 ± 0.122 ^a	6.613 ± 0.145 ^d	4.417 ± 0.295 ^{c,f}
Tissues (g/100g)				
Adrenal	0.014 ± 0.001	0.011 ± 0.001 ^a	0.018 ± 0.001 ^{b,d}	0.013 ± 0.001 ^e
EDL	0.045 ± 0.002	0.047 ± 0.003	0.040 ± 0.002	0.043 ± 0.005
Hypothalamus	0.017 ± 0.002	0.021 ± 0.002	0.014 ± 0.001 ^d	0.014 ± 0.002 ^e
Epididimal A.T.	1.315 ± 0.036	1.513 ± 0.037	1.205 ± 0.111 ^d	1.224 ± 0.107
Retroperitoneal A.T.	0.991 ± 0.107	0.633 ± 0.077 ^a	0.854 ± 0.099	0.397 ± 0.081 ^{c,f}

704 SRBMG – Specific Rate of Body Mass Gain, BMI – Body Mass Index, EI – Energy Intake, FE – Feed
705 Efficiency, VFI – Voluntary Food Intake, EDL - Extensor Digitorum Longus, A.T. – Adipose Tissue.
706

707

708

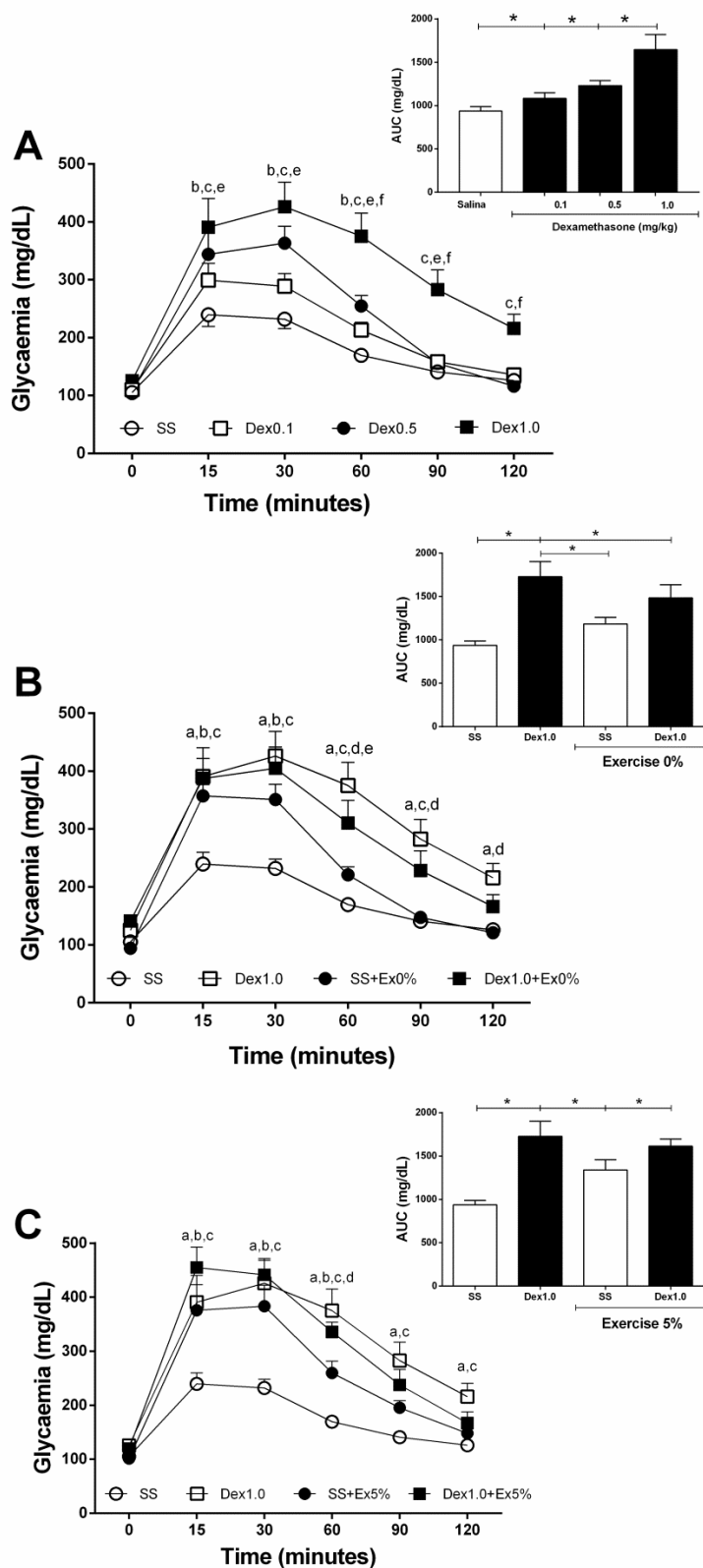
709

710

711

712

Table 4

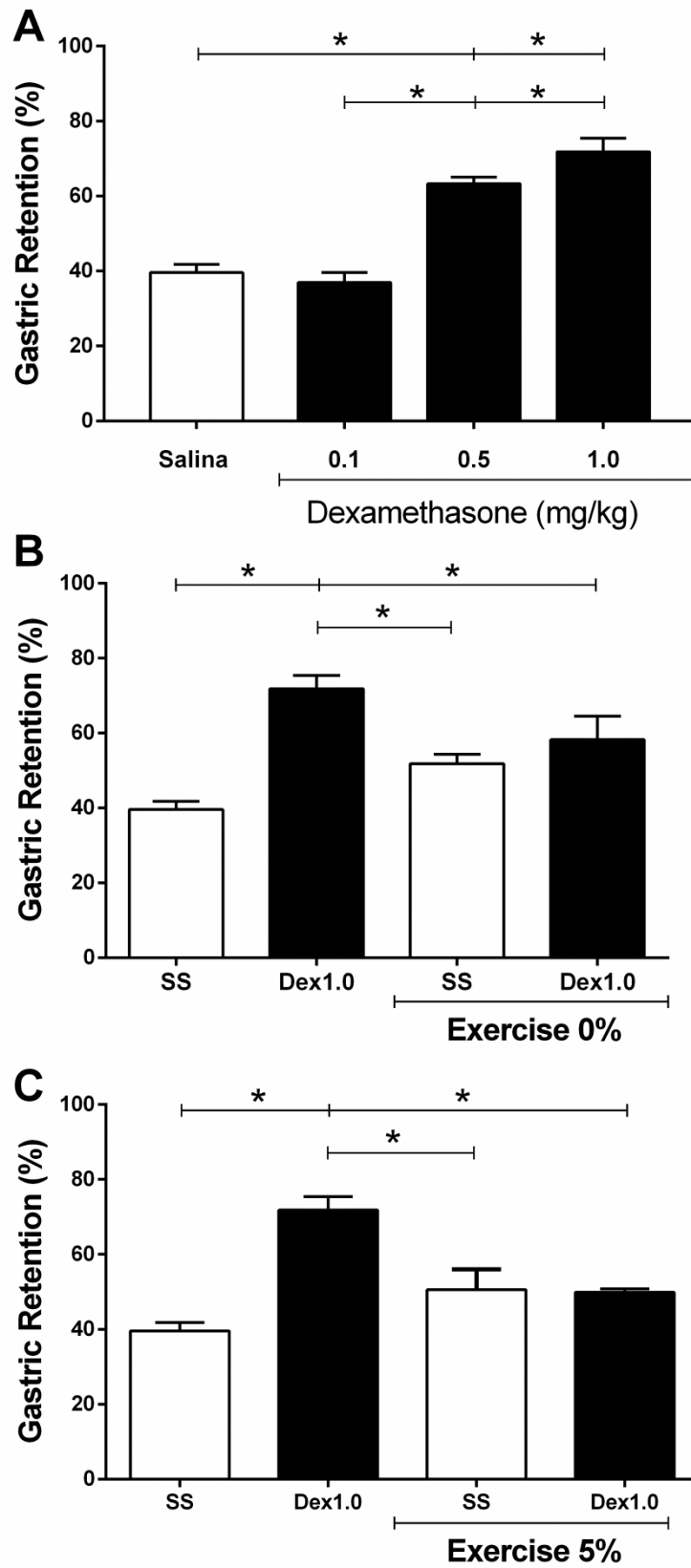


713

714

715

Fig 4



716

717

Fig. 5

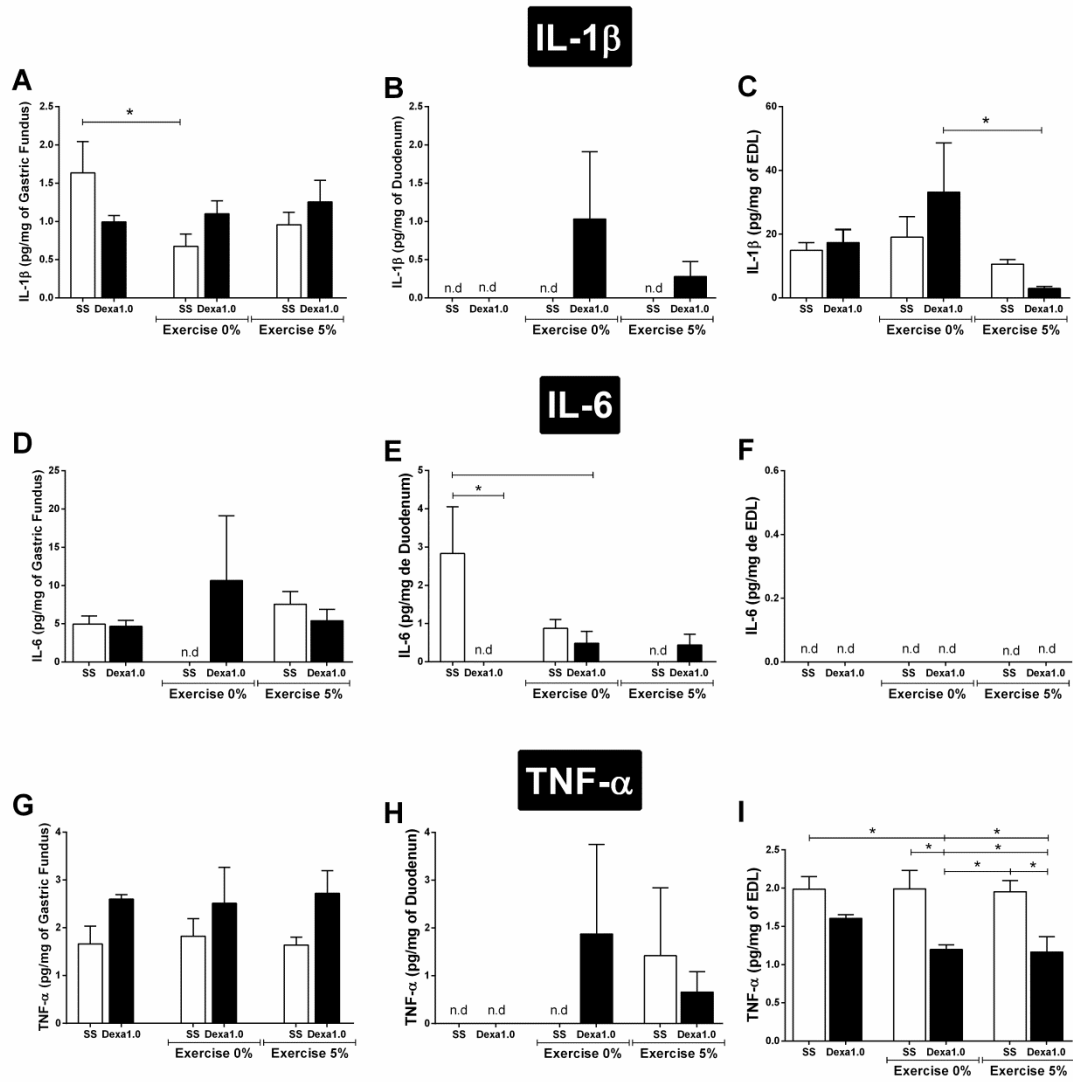


Fig. 6