

**PROPOSTA DE UM PROTOCOLO DE TREINAMENTO COMBINADO SOBRE AS
RESPOSTAS GLICÊMICAS DE CAMUNDONGOS COM DIABETES**

**PROPOSAL FOR A COMBINED TRAINING PROTOCOL ON GLYCEMIC
RESPONSES IN DIABETIC MICE**

**PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE ENTRENAMIENTO COMBINADO
SOBRE LAS RESPUESTAS GLUCÉMICAS EN RATONES CON DIABETES**

Jonathan Nicolas dos Santos Ribeiro

Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada. Faculdade
Pernambucana de Saúde, Brasil

E-mail: jonathannicolas01@gmail.com

Patricia Luana Barbosa da Silva Ribeiro

Mestre em Biologia Celular e Molecular Aplicada. Universidade de
Pernambuco, Brasil

E-mail: patricialuanasilva@gmail.com

Anthony Rodrigues de Vasconcelos

Mestre em Reabilitação e Desempenho Funcional. Universidade de
Pernambuco, Brasil

E-mail: anthony.vasconcelos@upe.br

Fátima Lúcia Rodrigues Guimarães

Doutora em Biologia Celular e Molecular Aplicada. Faculdade
Pernambucana de Saúde, Brasil

E-mail: fatima.guimaraes@fps.edu.br

Francisco Fernandes Lacerda Junior

Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada. Faculdade
Pernambucana de Saúde, Brasil

E-mail: lacerdafar17@gmail.com

Pedro Weldes da Silva Cruz

Doutor em Ciências da Saúde. Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: pedro.weldes@upe.br

Bruno de Melo Carvalho

Doutor em Fisiopatologia Médica. Universidade Estadual de
Campinas, Brasil

E-mail: bruno.carvalho@upe.br

Denise Maria Martins Vancea

Doutora em Ciências. Universidade de Pernambuco, Brasil

Resumo

O objetivo deste artigo foi caracterizar e propor um protocolo experimental de treinamento combinado para camundongos com diabetes. O estudo foi conduzido com camundongos (*Mus musculus*) machos da linhagem Swiss. Os animais foram randomizados aleatoriamente em dois grupos: Grupo Combinado Normoglicêmico e o Grupo Combinado Diabético. A indução da diabetes foi realizada por meio da administração intraperitoneal de estreptozotocina. O Protocolo do Treinamento Combinado (TC) foi caracterizado pela junção do Treinamento Aeróbico (TA) mais o Treinamento de Força (TF). O TA apresentou um volume de trinta minutos de natação. O protocolo do TF, foi realizado em uma escada padronizada para treinamento resistido em roedores, seguindo prescrição de progressão semanal. A medida da glicose sanguínea foi medida na região ponta da calda de cada animal. A análise estatística foi realizada considerando nível de significância de $p \leq 0,05$. Foram observados resultados de aumento de força e consequentemente progressão de cargas com o TC, onde foi registrado também a redução da glicemia durante o período estudado. Os resultados salientam que o protocolo experimental proposto de treinamento combinado foi efetivo na promoção de uma melhoria glicêmica e na promoção de adaptações positivas no condicionamento muscular para modelos de camundongos com diabetes.

Palavras-chave: Exercício Físico; Diabetes; Glicemia.

Abstract

The aim of this article was to characterize and propose an experimental combined training protocol for mice with diabetes. The study was conducted with male Swiss lineage mice (*Mus musculus*). The animals were randomly randomized into two groups: Normoglycemic Combined Group and Diabetic Combined Group. The induction of diabetes was carried out through the intraperitoneal administration of streptozotocin. The Combined Training Protocol (CTP) was characterized by the combination of Aerobic Training (AT) and Strength Training (ST). The AT presented a volume of thirty minutes of swimming. The ST protocol was carried out on a standardized ladder for resistance training in rodents, following a weekly progression prescription. The blood glucose measurement was measured in the tail tip region of each animal. The statistical analysis was carried out considering a significance level of $p \leq 0.05$. Results of increased strength and consequently load progression with the CTP were observed, where a reduction in glycemia was also recorded during the studied period. The results highlight that the proposed experimental combined training protocol was effective in promoting a glycemic improvement and in promoting positive adaptations in muscle conditioning for models of mice with diabetes.

Keywords: Exercise, Diabetes, Blood Glucose

Resumen

O objetivo deste artigo foi caracterizar e propor um protocolo experimental de entrenamiento combinado para ratones con diabetes. El estudio se llevó a cabo con ratones (*Mus musculus*) machos de la cepa Swiss. Los animales fueron aleatorizados en dos grupos: Grupo Combinado Normoglucémico y Grupo Combinado Diabético. La inducción de la diabetes se realizó mediante la administración intraperitoneal de estreptozotocina. El Protocolo de Entrenamiento Combinado (EC) se caracterizó por la combinación del Entrenamiento Aeróbico (EA) y el Entrenamiento de Fuerza (EF). El EA consistió en un volumen de treinta minutos de natación. El protocolo de EF se realizó en una escalera estandarizada para entrenamiento resistido en roedores, siguiendo una prescripción de progresión semanal. La glucosa sanguínea se midió en la región de la punta de la cola de cada animal. El análisis estadístico se realizó considerando un nivel de significancia de $p \leq 0,05$. Se observaron resultados de aumento de la fuerza y, en consecuencia, progresión de las cargas con el

EC, registrándose también una reducción de la glucemia durante el período estudiado. Los resultados destacan que el protocolo experimental propuesto de entrenamiento combinado fue efectivo para promover una mejora glucémica y favorecer adaptaciones positivas en el acondicionamiento muscular en modelos de ratones con diabetes.

Palabras clave: Ejercicio físico; diabetes; glucemia.

1. Introdução

O exercício físico é uma atividade realizada com repetições sistemáticas de movimentos orientados, com consequente aumento no consumo de oxigênio devido à solicitação muscular, gerando uma série de respostas fisiológicas nos sistemas corporais e, em especial, no sistema cardiovascular e muscular.^{1,2}

Dentre as diversas configurações do exercício físico encontram-se várias modalidades de protocolos de treinamento, a fim de gerar adaptações na quebra homeostática e acionar mecanismos que atendam ao aumento da demanda metabólica exigida em cada modalidade / protocolo.³⁻⁵

O treinamento de força e o treinamento aeróbico, são protocolos de treinamentos que são reconhecidos como importantes componentes do programa de condicionamento físico para adultos devido à promoção de diversos benefícios à saúde. No entanto, quando os programas de treinamento envolvem as duas modalidades, treinamento de força e aeróbico, podem ser mais eficazes nos parâmetros avaliados.⁶⁻¹⁰

Há um número bem consolidado de evidências de pesquisas com amostras animais que utilizam os protocolos de treinamento de força e aeróbico de formas isoladas¹¹⁻¹⁵ contudo ainda são escassas as estratégias que utilizam o Treinamento Combinado (TC)¹⁶⁻¹⁸ além de poucas publicações, estas não apresentam dosagens das variáveis de volume e intensidade do TC utilizado.

A escolha de caracterizar um novo protocolo de treinamento combinado se fez da necessidade crescente de estratégias com volume e intensidades controladas que possam ser utilizadas para respostas fisiológicas em amostras animais.

Neste sentido, o objetivo deste estudo foi caracterizar e propor um protocolo

experimental de treinamento combinado para camundongos com diabetes.

2. Metodologia

Este estudo tem caráter quantitativo, de delineamento experimental, encontra-se vinculado ao Programa de Pós-graduação em Educação Física – Universidade Federal de Pernambuco (PPGGEF – UFPE) / Grupo de Pesquisa Exercício Físico e Doenças Crônicas Não Transmissíveis (GPEFDCNT – CNPq) / Laboratório de Imuno-Metabolismo Experimental - Instituto de Ciências Biológicas – Universidade de Pernambuco (LIME – ICB – UPE). Aprovado na Comissão de Ética em Uso Animais da Universidade de Pernambuco (CEUA-UPE) com o nº 002/2018.

2.1 Modelos animais

O estudo foi conduzido com camundongos (*Mus musculus*) machos da linhagem Swiss, provenientes do biotério convencional do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco (Recife – PE).

Foram adquiridos 10 camundongos, com idade média de quatro semanas no momento do início do estudo, os quais foram randomizados aleatoriamente por meio de sorteio em dois grupos: Grupo Combinado Normoglicêmico (GCN, n = 5) e o Grupo Combinado Diabético (GCD, n = 5).

2.2 Indução da diabetes

A indução da diabetes no grupo GCD foi realizada por meio da administração intraperitoneal de estreptozotocin (STZ) (40 mg/Kg) diluída em tampão citrato 1M, pH 4,5 durante cinco dias consecutivos [19]. No primeiro dia de indução da diabetes os animais ficaram em jejum de quatro horas com oferta ad libitum de água não adoçada. Após a administração intraperitoneal da primeira dose de STZ, os animais voltaram à oferta de ração padrão com disposição de uma solução de água adoçada (10% de sucralose). As etapas anteriores repetiram-se até o quinto dia de indução da diabetes.¹⁹

Para o GCN foram injetadas doses intraperitoneais de Tampão Citrato (250

μL) durante cinco dias, onde do primeiro ao quinto dia de administração os animais permaneceram em jejum de quatro horas com oferta ad libitum de água não adocicada.

A confirmação da diabetes para o grupo GCD foi realizada no quinto dia após a última administração de SZT com os animais em jejum de 8 horas e com oferta de água não adocicada. Foram utilizados glicosímetros digitais da marca ABBOTT® modelo free style, e a condição de diabetes foi confirmada com a medida de glicemia igual ou maior que 270 mg/dL ou 15 mmol/L.²⁰

2.3 Sessões de exercício físico

A sessão de exercício físico foi realizada no Núcleo de Cirurgia Experimental Prof. Cesar Montezuma – NUCEX / UPE, no período matutino, a uma temperatura ambiente de 22° C.

2.4 Protocolo de Treinamento Combinado.

O Protocolo do Treinamento Combinado (TC) foi caracterizado pela junção do Treinamento Aeróbico (TA) mais o Treinamento de Força (TF). O TA utilizado para constituir o treinamento combinado apresentou um volume de trinta minutos de natação realizada em tanques de plástico com dimensões de 100 centímetros de altura, 50 centímetros de largura e 45 centímetros comprimento, com a temperatura da água a 32°C monitorada constantemente por meio de um termômetro digital (INCOTERM®) e ao término da realização do treinamento os animais foram secados naturalmente em uma gaiola com tiras de papel absorvente. A prescrição do TA foi adaptada do estudo de Rodriguez et al (2012)¹⁵ e iniciou de forma gradativa (fase de adaptação), sendo realizado na primeira semana de intervenção de trinta minutos de natação apenas utilizando o Peso Corporal (PC). Na segunda semana foram adicionados 6 % do PC do animal, da terceira à oitava semana foram acrescentados mais 2 % do PC por semana. O ajuste percentual da sobrecarga foi realizado por meio da obtenção da medida do peso corporal do animal realizado no início de cada semana.

Tabela 1. Modificações da parcela aeróbia do Treinamento Combinado

Artigo	Fase de Adaptação	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 7	Sem. 8	Tempo
Rodriguez et al (2012)	Peso Corporal	+ 3%	+ 1%	+ 1%	+ 1%	+ 1%	+ 1%	+ 1%	60
		PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	minutos
Presente estudo	Peso Corporal	+ 6%	+ 2%	+ 2%	+ 2%	+ 2%	+ 2%	+ 2%	30
		PC	PC	PC	PC	PC	PC	PC	minutos

PC: Peso Corporal; Sem.: Semana

Fonte: autores

Logo após a realização do TA foi realizado o protocolo do Treinamento de Força (TF), realizado em uma escada padronizada para treinamento resistido em roedores, a qual apresentava 110 centímetros de altura, 18 centímetros de largura, 2 centímetros de espaçamento entre os degraus, e 80° de inclinação, o protocolo teve uma frequência de três sessões semanais e ocorreu dentro uma periodização de oito semanas sendo adaptado do estudo de Hornberger and Farrar (2004).¹²

Na primeira sessão do TF no TC foi realizada uma familiarização e o teste de carga, que consistia de quatro a oito subidas. A subida inicial foi realizada com uma sobrecarga de 75% do peso corporal acoplada na base da calda do camundongo, mais os 60 segundos de intervalo para descanso na câmara de habitação. Atingindo o sucesso na escala, foi acoplado mais uma sobrecarga referente a 2 gramas, este procedimento foi realizado até o camundongo não conseguir realizar toda a escalada com efetividade. A carga máxima obtida na sessão do TF foi aquela que o camundongo realizou sua última escalada com efetividade.

As sessões subsequentes a primeira sessão (Teste de Carga) consistiram de duas a quatro escaladas, sendo as duas primeiras subidas padronizadas com porcentagens da carga máxima da sessão anterior, ou seja, a primeira subida teve 75% do peso alcançado da carga máxima, na segunda teve 100% do carga máxima, da terceira a quinta subida eram acrescentadas sobrecargas de 2 gramas até o término da faixa de subidas e/ou a obtenção da nova carga máxima

(incapacidade de completar uma subida após estímulo).

Tabela 2. Modificações da parcela de força do Treinamento Combinado

Artigo	Teste de Carga	1ª subida SS	2ª subida SS	3ª subida SS	4ª subida SS	5ª/10ª subida SS	Volume	Descanso
Hornberger & Farrar (2004)	1ª subida 75% PC + 2g até SM	50% SM	75% SM	90% SM	100% SM	+ 2 g até SM	4 – 10 subidas	60 segundos
Presente Estudo	1ª subida 75% PC + 2g até SM	75% SM	100% SM	+ 2 g até SM	+ 2 g até SM	+ 2 g até SM	2 – 5 subidas	60 segundos

SS: Subida Subsequente; PC: Peso Corporal; SM: Subida Máxima

Fonte: autores

2.5 Medida da glicose sanguínea

A medida da Glicose Sanguínea (GS) foi medida na região da ponta da calda de cada animal, utilizando glicosímetros digitais da marca ABBOTT® modelo free style, descartando sempre a primeira gota de sangue.²¹ A GS foi medida no diagnóstico de diabetes, e em toda terceira sessão de cada semana, sendo realizada com os animais alimentados, antes e após cada protocolo de treinamento e em todos os animais no momento pré-extração do coração.

2.6 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS for windows versão 20.0 e Grapd Prism 5. Foi realizado um teste para normalidade dos dados e fora aceitado a proposição de normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para comparação entre os grupos de intervenção e os grupos controles foi realizado o teste ANOVA one way juntamente com seu respectivo post hoc de Bonferroni para múltiplas comparações de médias. Para análises de comparação de efeitos foram realizadas o Test t student pareado. Foram considerados desfechos significativos os resultados que apresentarem nível de significância de $p \leq 0,05$.

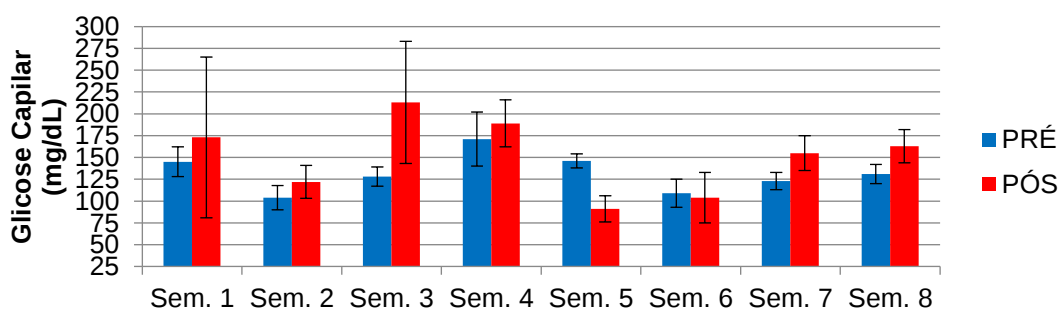
3. Resultados e Discussão

3.1 Repercussões Glicêmicas

Para o GCN o comportamento da glicose sanguínea apresentou uma

cinética onde na primeira semana foram obtidos um aumento singelo de 28 mg/dL; na segunda semana mais 18 mg/dL; na terceira semana mais 85 mg/dL; na quarta semana um aumento de 18 mg/dL; na quinta semana uma diminuição de 55 mg/dL ($p=0,00$); na sexta semana menos 5 mg/dL; na sétima semana mais 32 mg/dL e na oitava semana um aumento de 32 mg/dL. A Figura 1 apresenta o comportamento da glicose sanguínea do GCN.

Figura 1. Cinética da glicose sanguínea pré e pós-treinamento combinado do GCN.

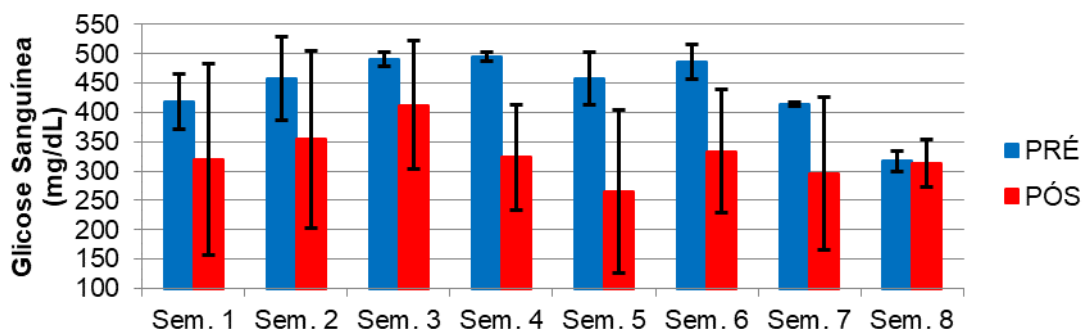


* significância estatística comparada ao estado pré-treinamento; Test *t student* ($p = 0,00$)

Fonte: autores

No GCD a curva da glicose sanguínea apresentou deltas de variações pós exercício na primeira semana com menos 99 mg/dL; na segunda semana com menos 103 mg/dL; na terceira semana menos 77 mg/dL; na quarta semana menos 171 mg/dL ($p=0,00$); na quinta semana menos 193 mg/dL ($p=0,02$); na sexta semana menos 152 mg/dL ($p=0,01$); na sétima semana menos 118 mg/dL e na oitava semana menos 3 mg/dL. A figura 2 apresenta a curva da glicose sanguínea do GCD.

Figura 2. Cinética da glicose sanguínea pré e pós-treinamento combinado do GCD.

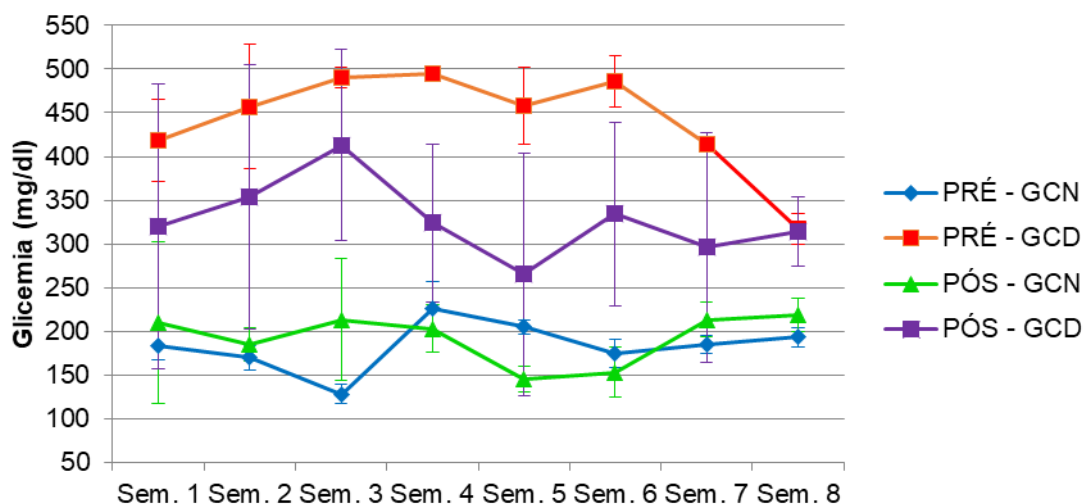


* significância estatística comparada ao estado pré-treinamento; Test *t student* ($p = 0,00$)

Fonte: autores

A repercussão glicêmica também pode ser avaliada comparando os estágios pré e pós de forma intergrupo. Na figura 3 é apresentada a comparação intergrupo da glicose sanguínea dos GCN e GCD.

Figura 3. Análise intergrupo da cinética glicêmica pré e pós treinamento do GCN e GCD



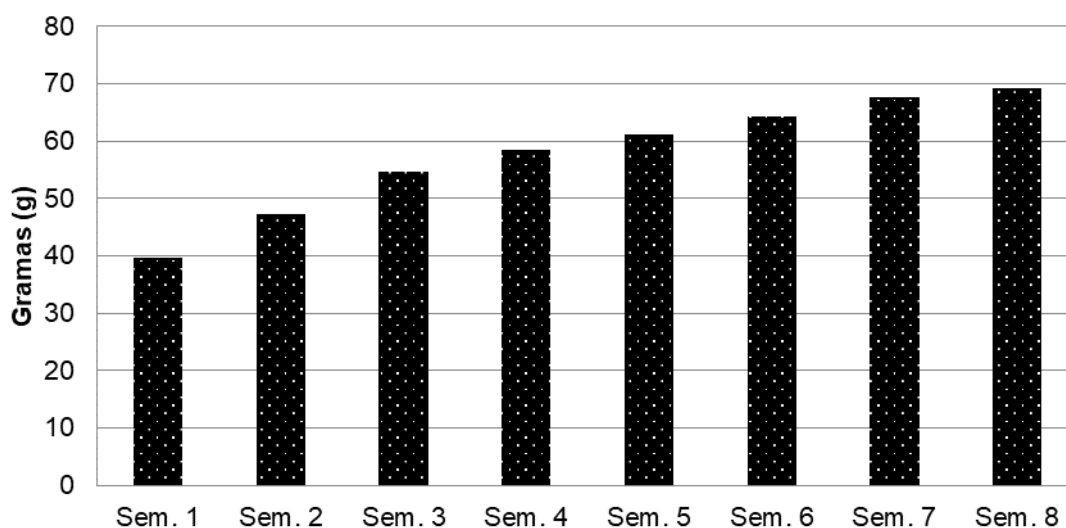
* significância estatística ($p < 0,05$) entre o PRÉ-GCN vs PRÉ-GCD. § significância estatística ($p < 0,05$) entre o PÓS-GCN vs PÓS-GCD. Teste ANOVA one way ($p < 0,05$)

Fonte: autores

3.2 Progressão de Carga (g)

A progressão de carga do GCN apresentou da primeira semana para a segunda semana houve um aumento de 7,7 g ($p=0,00$); da segunda para a terceira semana foi apresentado um aumento de 7,4 g ($p=0,00$); da terceira para a quarta semana um aumento de 3,7 g ($p=0,00$); da quarta para a quinta semana mais 2,7 g ($p=0,01$); da quinta para a sexta semana aumentou 3,2 g ($p=0,01$); da sexta para sétima semana um aumento de 3,3 g e da sétima para a oitava semana apresentou um aumento de 1,6 gramas ($p=0,01$). A figura 4 apresenta a progressão de carga do GCN.

Figura 4. Progressão de Carga para o Grupo Combinado Normoglicêmico

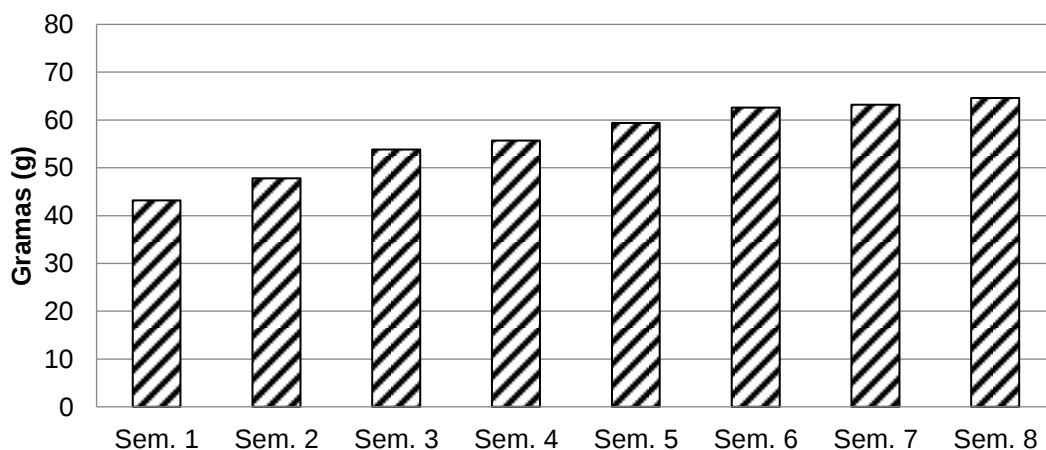


* Significância estatística comparando a semana anterior

Fonte: autores

A progressão de carga do GCD durante as semanas apresentaram flutuações nos deltas de variação entre as semanas. Da primeira semana para a segunda semana houve um aumento de 4,6 g; da segunda para a terceira semana foi apresentado um aumento de 6,0 g ($p=0,00$); da terceira para a quarta semana um aumento de 1,9 g; da quarta para a quinta semana mais 3,7 g; da quinta para a sexta semana aumentou 3,2 g; da sexta para sétima semana um pequeno aumento de 0,6 g e da sétima para a oitava semana apresentou um aumento de 1,4 gramas. A figura 5 apresenta a progressão de carga do GCD.

Figura 5. Progressão de Carga do Grupo Combinado Diabético



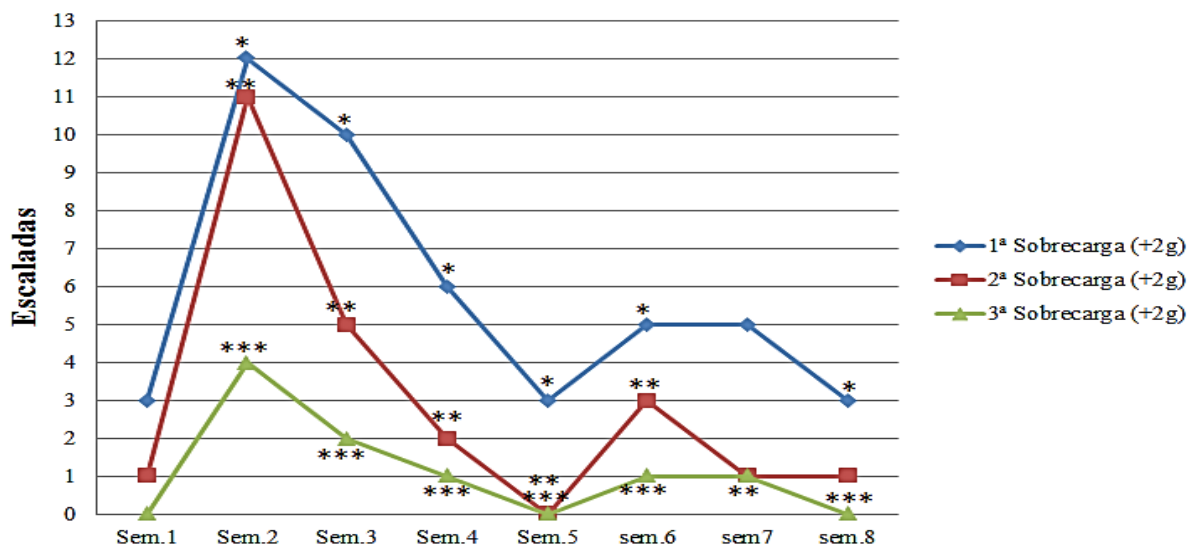
* Significância estatística comparando a semana anterior

Fonte: autores

3.3 Progressão das Escaladas

As escaladas realizadas pelo GCN e GCD possuem relação com a sobrecarga imposta pelo protocolo. A figura 6 representa a curva de escaladas realizadas pelos camundongos do GCN e a figura 7 representa a curva de subidas realizadas pelos camundongos do GCD, expressando em ambas as figuras, os números de subidas extras após a escalada com peso referente a 100% da carga da sessão anterior.

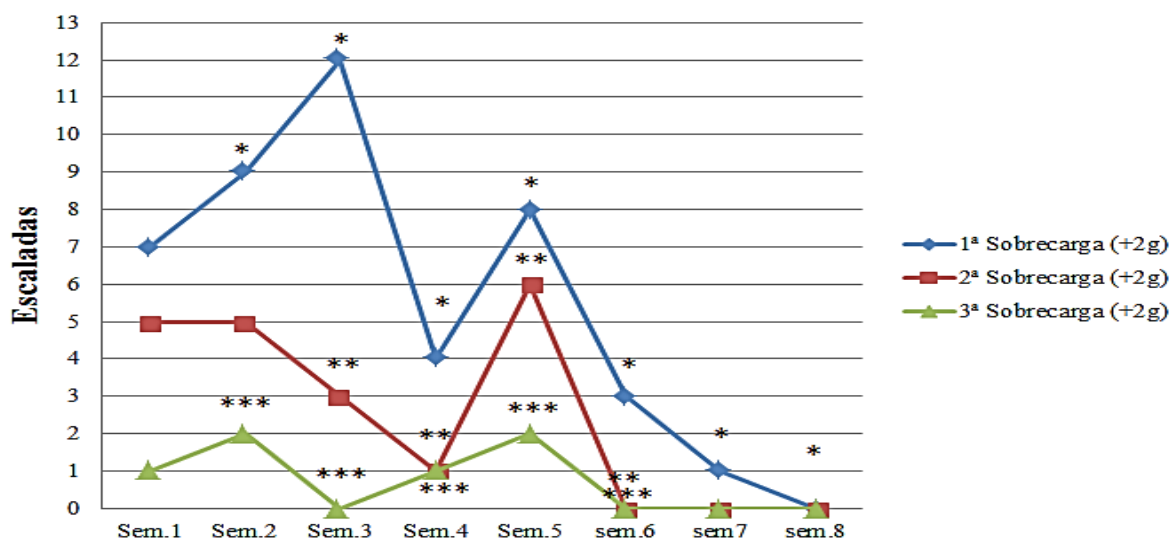
Figura 6. Curva de Escaladas extras realizadas do treinamento de força do Grupo Combinado Normoglicêmico



* diferença estatisticamente significativa ($p=0,00$) comparando a semana anterior. ** diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00$) comparando a semana anterior. *** diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00$) comparando a semana anterior. Teste ANOVA *one way* ($p < 0,05$).

Fonte: autores

Figura 7. Curva de Escaladas extras realizadas do treinamento de força do Grupo Combinado Diabético



* diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00$) comparando a semana anterior. ** diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00$) comparando a semana anterior. *** diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00$) comparando a semana anterior. Teste ANOVA *one way* ($p < 0,05$).

Fonte: autores

O presente estudo propôs-se caracterizar um protocolo experimental de treinamento combinado para roedores normoglicêmicos e diabéticos. Por se tratar de uma nova caracterização de conduta experimental de treinamento para roedores os ajustes e comparações foram idealizados e realizados por meio de teorias de protocolos já existentes para humanos.^{16, 22-29}

Os animais camundongos swiss utilizados para caracterização deste protocolo de treinamento combinado e para os desfechos glicêmicos corroboram com estudos anteriores³⁰⁻³² e fortalece o ideal do uso de amostras animais (p. ex. ratos e camundongos) para novas intervenções das análises fisiológicas, bioquímicas e anatômicas, sendo possível proporcionar efetivos e confiáveis desfechos advindos de um bom controle de qualidade.³³⁻³⁵

Os achados advindos da caracterização experimental do treinamento combinado para roedores promoveram melhoras fisiológicas no contexto do condicionamento muscular e melhorias no perfil glicêmico pós-exercício que corroboram com estudos anteriormente comparados.^{25, 28, 36}

Os resultados de diminuições glicêmicas pós exercício apresentados pelos camundongos que realizaram o protocolo de treinamento combinado corroboram com evidências anteriores.^{25,26,28} Estas diminuições apresentaram-se efetivas tanto em momentos de análises agudas como de análises crônicas, mostrando-se efetivo o efeito proporcionado pelo treinamento combinado em maximizar a captação de glicose por meio da ação muscular e promover um desfecho de melhoria glicêmica visualizada a partir da quinta semana de experimentação. Sendo estas repercussões justificadas pelos potenciais mecanismos de ação do GLUT4 e principalmente a via de captação independente de insulina AMPK, que se apresentando aumentada possui uma necessidade de gerar ATP durante o exercício promove a translocação das vesículas de GLUT4 facilitando o transporte da glicose para a musculatura utilizada.³⁷⁻⁴⁰

Uma das principais adaptações deste modelo de treinamento combinado apresentado no presente estudo são os ajustes na variável do volume de treino. Tais modificações podem apresentar efeitos benéficos de repercussão aeróbia,

aumentando o VO₂ máx e componentes relacionados ao condicionamento cardiorrespiratório⁴¹⁻⁴³ e efeitos de repercussão neuromuscular apresentando uma melhoria no condicionamento muscular.^{43, 44}

No contexto da variável de força o protocolo experimental apresentado neste estudo, de caráter progressivo surtiu efeitos benéficos no princípio da sobrecarga fazendo aumentar progressivamente a quantidade de gramas extras suportadas nas escaladas. Tal desfecho pode estar relacionado a uma melhoria na variável força muscular assim como apresentado nos estudos de comparação.^{41, 43-45}

Tratando-se de condicionamento muscular, a melhora das escaladas extras apresentadas pelos camundongos no treinamento combinado, apresenta uma evolução no desempenho muscular, resultantes de uma melhor capacidade de resistência muscular e linearmente um potencial aumento de força devido ao caráter de progressivo do aumento de carga suportada.⁴⁶⁻⁴⁸

A melhoria caracterizada pelo protocolo experimental de treinamento combinado envolve adaptações no condicionamento muscular que podem estar envolvidos com melhoras na integração com outros sistemas tais como o tecido nervoso periférico e em outros tecidos que estão diretamente envolvidos durante o treinamento⁴⁹, além de aumentos na atividade ribossômica, aumento na função mitocondrial culminando nas respostas de aumento de força e resistência muscular⁵⁰⁻⁵³, apresentando modulações efetivamente corretas do volume e intensidade aplicados ao contexto das variáveis de condicionamento muscular.^{54,55}

As potenciais limitações do presente estudo foram, por exemplo, a não realização de variáveis bioquímicas de lactato para a parte aeróbia e a quantificação da creatinaquinase para a parte de resistência do treinamento combinado.

5. Conclusão

Com base nos achados deste estudo podemos concluir que o protocolo experimental de treinamento combinado foi efetivo na promoção de uma melhoria glicêmica e na promoção de adaptações positivas no condicionamento muscular para modelos de camundongos com diabetes tipo 1.

Referências

1. DASSO, N. A. How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nursing Forum*, v. 54, n. 1, p. 45-52, 2019. DOI: 10.1111/nuf.12296.
2. MONTEIRO, M. d. F.; SOBRAL FILHO, D. C. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 10, n. 6, p. 513-516, 2004.
3. GRAVELLE, B. L.; BLESSING, D. L. Physiological adaptation in women concurrently training for strength and endurance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 14, n. 1, p. 5-13, 2000.
4. ASHCROFT, S. P.; STOCKS, B.; EGAN, B.; ZIERATH, J. R. Exercise induces tissue-specific adaptations to enhance cardiometabolic health. *Cell Metabolism*, v. 36, n. 2, p. 278-300, 2024. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.12.008.
5. NELSON, A. G.; ARNALL, D. A.; LOY, S. F.; SILVESTER, L. J.; CONLEE, R. K. Consequences of combining strength and endurance training regimens. *Physical Therapy*, v. 70, n. 5, p. 287-294, 1990. DOI: 10.1093/ptj/70.5.287.
6. SUCHOMEL, T. J.; NIMPHIUS, S.; BELLON, C. R.; STONE, M. H. The importance of muscular strength: training considerations. *Sports Medicine*, v. 48, n. 4, p. 765-785, 2018. DOI: 10.1007/s40279-018-0862-z.
7. GUEDES, J. M.; BORTOLUZZI, M. G.; MATTE, L. P.; ANDRADE, C. M. d.; ZULPO, N. C.; SEBBEN, V.; TOURINHO FILHO, H. Efeitos do treinamento combinado sobre a força, resistência e potência aeróbica em idosos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 22, n. 6, p. 480-484, 2016. DOI: 10.1590/1517-869220162206124834.
8. GUTTIERRES, A. P. M.; MARINS, J. C. B. Effects of resistance training over metabolic syndrome risk factors. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 11, n. 1, p. 147-158, 2008.
9. NELSON, M. E.; REJESKI, W. J.; BLAIR, S. N.; DUNCAN, P. W.; JUDGE, J. O.; KING, A. C. et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, v. 116, n. 9, p. 1094-1105, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185650.

10. RUSSELL, R. P.; MICHAEL, P.; BLAIR, S. N.; HASKELL, W. L.; MACERA, C. A.; BOUCHARD, C. et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA, v. 273, n. 5, p. 402-407, 1995.
11. BRITO VIEIRA, W. H.; HALSBERGHE, M. J. E.; SCHWANTES, M. L. B.; PEREZ, S. E. A.; BALDISSERA, V.; PRESTES, J. et al. Increased lactate threshold after five weeks of treadmill aerobic training in rats. Brazilian Journal of Biology, v. 74, n. 2, p. 444-449, 2014. DOI: 10.1590/1519-6984.07912.
12. HORNBERGER, J. T. A.; FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. Canadian Journal of Applied Physiology, v. 29, n. 1, p. 16-31, 2004. DOI: 10.1139/h04-002.
13. KHAMOUI, A. V.; PARK, B. S.; KIM, D. H.; YEH, M. C.; OH, S. L.; ELAM, M. L. et al. Aerobic and resistance training dependent skeletal muscle plasticity in the colon-26 murine model of cancer cachexia. Metabolism, v. 65, n. 5, p. 685-698, 2016. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.01.014.
14. KIM, H. J.; SO, B.; CHOI, M.; KANG, D.; SONG, W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. Experimental Gerontology, v. 70, p. 11-17, 2015. DOI: 10.1016/j.exger.2015.07.006.
15. RODRIGUEZ, M. R.; ROSETY, I.; GONZALEZ, G. F.; DIAZ-ORDONEZ, A. J.; CAMACHO, A.; ROSETY, M. A. et al. A 6-week training program increased muscle antioxidant system in elderly diabetic fatty rats. Medical Science Monitor, v. 18, n. 9, p. BR346-BR350, 2012. DOI: 10.12659/MSM.883343.
16. CONTI, F. F.; BRITO, J. d. O.; BERNARDES, N.; DIAS, D. d. S.; MALFITANO, C.; MORRIS, M. et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, v. 309, p. R1532-R1539, 2015. DOI: 10.1152/ajpregu.00076.2015.
17. SANCHES, I. C.; CONTI, F. F.; BERNARDES, N.; BRITO, J. d. O.; GALDINI, E. G.; CAVAGLIERI, C. R. et al. Impact of combined exercise training on cardiovascular autonomic

- control and mortality in diabetic ovariectomized rats. *Journal of Applied Physiology*, v. 119, p. 656-662, 2015. DOI: 10.1152/japplphysiol.00883.2014.
18. XIA, Z.; CHOLEWA, J.; ZHAO, Y.; YANG, Y.; SHANG, H.; JIANG, H. et al. A potential strategy for counteracting age-related sarcopenia: preliminary evidence of combined exercise training and leucine supplementation. [Periódico não informado], v. 00, p. 1-3, 2017. DOI: 10.1039/C7FO01181D.
19. FURMAN, B. L. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology*, v. 70, p. 5.47.1-5.47.20, 2015. DOI: 10.1002/0471141755.ph0547s70.
20. JOLIVALT, C. G.; FRIZZI, K. E.; GUERNSEY, L.; MARQUEZ, A.; OCHOA, J.; RODRIGUEZ, M. et al. Peripheral neuropathy in mouse models of diabetes. *Current Protocols in Mouse Biology*, v. 6, n. 3, p. 223-255, 2016. DOI: 10.1002/cpmo.11.
21. HORTENSIUS, J.; SLINGERLAND, R. J.; KLEEFSTRA, N.; LOGTENBERG, S. J.; GROENIER, K. H.; HOUWELING, S. T. et al. Self-monitoring of blood glucose: the use of the first or the second drop of blood. *Diabetes Care*, v. 34, n. 3, p. 556-560, 2011. DOI: 10.2337/dc10-1694.
22. APARICIO, V. A.; COLL-RISCO, I.; CAMILETTI-MOIRON, D.; NEBOT, E.; MARTINEZ, R.; LOPEZ-JURADO, M. et al. Interval aerobic training combined with strength-endurance exercise improves metabolic markers beyond caloric restriction in Zucker rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 26, n. 8, p. 713-721, 2016. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.01.005.
23. BRENNAN, B. Combined resistance and aerobic training is more effective than aerobic training alone in people with coronary artery disease. *Journal of Physiotherapy*, v. 58, n. 2, p. 129, 2012. DOI: 10.1016/S1836-9553(12)70095-4.
24. COLL-RISCO, I.; APARICIO, V. A.; NEBOT, E.; CAMILETTI-MOIRON, D.; MARTINEZ, R.; KAPRAVELOU, G. et al. Effects of interval aerobic training combined with strength exercise on body composition, glycaemic and lipid profile and aerobic capacity of obese rats. *Journal of Sports Sciences*, v. 34, n. 15, p. 1452-1460, 2016. DOI: 10.1080/02640414.2015.1119296.
25. MORO, A. R. P.; IOP, R. d. R.; SILVA, F. C. da; FILHO, P. J. B. G. Effect of combined and

aerobic training on glycemic control in type 2 diabetes. *Fisioterapia em Movimento*, v. 25, n. 2, p. 399-409, 2012.

26. RIBEIRO, J. N. S.; LIMA, A. M. B.; FRANÇA, J. A. L.; SILVA, V. N. S.; CAVALCANTI, C. B. S.; VANCEA, D. M. M. Doce Vida – programa de exercício físico supervisionado para diabéticos. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 2017. DOI: 10.1016/j.ramd.2016.11.015.
27. ROHLING, M.; HERDER, C.; RODEN, M.; STEMPEL, T.; MUSSIG, K. Effects of long-term exercise interventions on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, v. 124, n. 8, p. 487-494, 2016. DOI: 10.1055/s-0042-106293.
28. SIGAL, R. J.; KENNY, G. P.; BOULÉ, N. G.; WELLS, G. A.; HOMME, D. P.; FORTIER, M. et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, v. 147, n. 6, p. 358-369, 2007.
29. SILLANPAA, E.; HAKKINEN, K.; HOLVIALA, J.; HAKKINEN, A. Combined strength and endurance training improves health-related quality of life in healthy middle-aged and older adults. *International Journal of Sports Medicine*, v. 33, n. 12, p. 981-986, 2012. DOI: 10.1055/s-0032-1311589.
30. MARINHO, R.; MOURA, L. P. d.; RODRIGUES, B. d. A.; PAULI, L. S. S.; SILVA, A. S. R. d.; ROPELLE, E. C. C. et al. Effects of different intensities of physical exercise on insulin sensitivity and protein kinase B/Akt activity in skeletal muscle of obese mice. *Einstein (São Paulo)*, v. 12, n. 1, p. 82-89, 2014. DOI: 10.1590/S1679-45082014AO2881.
31. SOARES, R. C. O.; SOARES, C. S.; FRANZÓI-DE-MORAES, S. M.; BATISTA, M. R.; KWABARA, H. N.; SOUSA, A. M. R. de et al. Experimental infection with *Trypanosoma cruzi* in mice: influence of exercise versus strains and sexes. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 18, n. 1, p. 51-57, 2012.
32. TRETO, R. R. R.; CUNHA, R. D. M.; PINTO, W. D. J.; SOUZA, M. N. d.; GUTIERREZ, L. A. S. Atividade motora em camundongos Swiss submetidos a treino físico (natação) combinado ou não com clonazepam. *Revista de Medicina da UFC*, v. 58, n. 2, p. 9-13, 2018. DOI: 10.20513/2447-6595.2018v58n2p9-13.

33. BRAGA, L.; MELLO, M.; MANCHADO, F.; GOBATTO, C. Exercício contínuo e intermitente: efeitos do treinamento e do destreinamento sobre o peso corporal e o metabolismo muscular de ratos obesos. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, v. 6, n. 2, p. 160-169, 2006.
34. OLIVEIRA, C. A. de; LUCIANO, E.; MELLO, M. A. de. The role of exercise on long-term effects of alloxan administered in neonatal rats. *Experimental Physiology*, v. 90, n. 1, p. 79-86, 2005. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.028241.
35. VOLTARELLI, F. A.; MELLO, M. A. R.; GOBATTO, C. A. Limiar anaeróbio determinado pelo teste do lactato mínimo em ratos: efeito dos estoques de glicogênio muscular e do treinamento físico. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, v. 4, n. 3, p. 16-25, 2004. DOI: 10.5628/rpcd.04.03.16.
36. NASCIMENTO, R.; KANITZ, A.; KRUEL, L. Efeitos de diferentes estratégias de treinamento combinado na força muscular e na potência aeróbia de idosos: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, v. 20, n. 4, p. 329, 2015. DOI: 10.12820/rbafs.v.20n4p329.
37. MCGEE, S. L.; HOWLETT, K. F.; STARKIE, R. L.; CAMERON-SMITH, D.; KEMP, B. E.; HARGREAVES, M. Exercise increases nuclear AMPK 2 in human skeletal muscle. *Diabetes*, v. 52, n. 4, p. 926-928, 2003.
38. ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R.; CARVALHEIRA, J. B. C. Efeitos moleculares do exercício físico sobre as vias de sinalização insulínica. *Motriz*, v. 11, n. 1, p. 49-55, 2005.
39. RICHTER, E. A. Is GLUT4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake? *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, v. 320, n. 2, p. E240-E243, 2021. DOI: 10.1152/ajpendo.00503.2020.
40. EVANS, P. L.; MCMILLIN, S. L.; WEYRAUCH, L. A.; WITCZAK, C. A. Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training. *Nutrients*, v. 11, n. 10, p. 2432, 2019. DOI: 10.3390/nu11102432.
41. CADORE, E. L.; PINTO, R. S.; LHULLIER, F. L. R.; CORREA, C. S.; ALBERTON, C. L.; PINTO, S. S. et al. Physiological effects of concurrent training in elderly men. *International Journal of Sports Medicine*, v. 31, n. 10, p. 689-697, 2010. DOI: 10.1055/s-0030-1261895.

42. CADORE, E.; IZQUIERDO, M.; ALBERTON, C. L.; PINTO, R. S.; CONCEIÇÃO, M.; CUNHA, G. et al. Strength prior to endurance intra-session exercise sequence optimizes neuromuscular and cardiovascular gains in elderly men. *Experimental Gerontology*, v. 47, n. 2, p. 164-169, 2012. DOI: 10.1016/j.exger.2011.11.013.
43. FERRARI, R.; KRUEL, L. F.; CADORE, E. L.; ALBERTON, C. L.; IZQUIERDO, M.; CONCEIÇÃO, M. et al. Efficiency of twice weekly concurrent training in trained elderly men. *Experimental Gerontology*, v. 48, n. 11, p. 1236-1242, 2013. DOI: 10.1016/j.exger.2013.07.016.
44. FISHER, G.; MCCARTHY, J. P.; ZUCKERMAN, P. A.; BRYAN, D. R.; BICKEL, C. S.; HUNTER, G. R. Frequency of combined resistance and aerobic training in older women. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 27, n. 7, p. 1868-1876, 2013. DOI: 10.1519/JSC.0b013e31827367e0.
45. CAMPOS, A. L. P.; DEL PONTE, L. S.; CAVALLI, A. S.; AFONSO, M. R.; SCHILD, J. F.; REICHERT, F. F. Efeitos do treinamento concorrente sobre aspectos da saúde de idosas. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, v. 15, n. 4, p. 437-?, 2013. DOI: 10.5007/1980-0037.2013v15n4p437.
46. MONTEIRO, W.; SIMÃO, R.; FARINATTI, P. Manipulação na ordem dos exercícios e sua influência sobre número de repetições e percepção subjetiva de esforço em mulheres treinadas. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 11, n. 2, p. 146-150, 2005.
47. PIRAUÁ, A. L. T.; BELTRÃO, N. B.; LIMA JÚNIOR, D. R. A. A. d.; QUEIROZ, G. R. d.; SOUZA, J. G. d.; MELO, B. M. et al. Efeito da ordem dos exercícios sobre o desempenho durante uma sessão de treinamento resistido no método circuito. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, v. 16, n. 3, p. 325-?, 2014. DOI: 10.5007/1980-0037.2014v16n3p325.
48. VANNI, O.; TIBANA, R. A.; AGUIAR, F. d.; NASCIMENTO, D. d. C.; SANTANA, F. S. d.; BALSAMO, S. Effect of different exercise orders on strenght, number of repetitions, total training volume, perceived exertion and blood lactate in untrained men. *Brazilian Journal of Biomotricity*, v. 5, n. 4, p. 221-229, 2011.
49. COFFEY, V. G.; HAWLEY, J. A. Concurrent exercise training: do opposites distract? The

Journal of Physiology, v. 595, n. 9, p. 2883-2896, 2017. DOI: 10.1113/JP272270.

50. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. American College of Sports Medicine position stand: progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 41, n. 3, p. 687-708, 2009. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181915670.
51. LOGAN, G. R.; HARRIS, N.; DUNCAN, S.; PLANK, L. D.; MERIEN, F.; SCHOFIELD, G. Low-active male adolescents: a dose response to high-intensity interval training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 48, n. 3, p. 481-490, 2016. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000799.
52. LONGLAND, T. M.; OIKAWA, S. Y.; MITCHELL, C. J.; DEVRIES, M. C.; PHILLIPS, S. M. Higher compared with lower dietary protein during an energy deficit combined with intense exercise promotes greater lean mass gain and fat mass loss: a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 103, n. 3, p. 738-746, 2016. DOI: 10.3945/ajcn.115.119339.
53. MENEZES JÚNIOR, F. J. d.; JESUS, Í. C. d.; ISRAEL, V. L.; LEITE, N. Será a combinação dos treinamentos intervalado e resistido mais efetiva sobre a aptidão física em adultos? Uma revisão sistemática e metanálise. *Brazilian Journal of Kinanthropometry and Human Performance*, v. 19, n. 5, p. 618-?, 2017. DOI: 10.5007/1980-0037.2017v19n5p618.
54. GRIGOLETTO, M. E. D. S.; ESTEVE, T. V.; BRITO, C. J.; MANSO, J. M. G. Capacidade de repetição da força: efeito das recuperações interséries. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, v. 27, n. 4, p. 1-13, 2013.
55. SAKAMOTO, A.; SINCLAIR, P. Effect of movement velocity on the relationship between training load and the number of repetitions of bench press. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 20, p. 523-527, 2006.