



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - RIO CLARO



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
(Atividade Física e Saúde)**

PAULA ALVES MONTEIRO

**EFEITO DE DIFERENTES MODELOS DE EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A
COMPOSIÇÃO CORPORAL, MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS
EM ADOLESCENTES OBESOS**

RIO CLARO – SP
2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
Campus de Rio Claro

PAULA ALVES MONTEIRO

**EFEITO DE DIFERENTES MODELOS DE EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A
COMPOSIÇÃO CORPORAL, MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS
EM ADOLESCENTES OBESOS**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências da Motricidade, área Atividade Física e Saúde e linha de pesquisa Atividade Física e Aspectos metabólicos, Morfológicos e Hemodinâmicos.

Orientador: Prof Dr. Ismael Forte Freitas Junior
Coorientador: Prof Dr. Fabio Santos Lira

RIO CLARO – SP
2016

617.1027 Monteiro, Paula Alves
M775e Efeito de diferentes modelos de exercício físico sobre a
composição corporal, marcadores metabólicos e inflamatórios
de adolescentes obesos / Paula Alves Monteiro. - Rio Claro,
2016
89 f. : il., figs., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Biociências de Rio Claro
Orientador: Ismael Forte Freitas Junior
Coorientador: Fabio Santos de Lira

1. Medicina esportiva. 2. Esteatose hepática. 3. Gordura
corporal. 4. Obesidade. I. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP
Campus de Rio Claro/SP

Processo no. 1155/2016

Interessado(a): **PAULA ALVES MONTEIRO**

Título da Tese de Doutorado: **"Efeito de diferentes modelos de exercício físico sobre a composição corporal e a resposta dos mediadores imunometabólicos em adolescentes obesos com e sem esteatose hepática"**.

PARECER DA COMISSÃO EXAMINADORA

De acordo com o artigo 6º. da Instrução Normativa n.º. 04 de 24/02/2012 do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade:

() O(a) candidato(a) **não deverá** apresentar nova versão da Tese de Doutorado.

O(a) candidato (a) **deverá** apresentar nova versão da Tese de Doutorado, atendendo às sugestões e comentários da Comissão Examinadora.*

* Neste caso, ficam indicados os seguintes professores para verificação do atendimento: (§ 2o. - artigo 30)

Orientador(a): Dr. ISMAEL FORTE FREITAS JUNIOR

Dr. _____

alteração do título da Tese de Doutorado.

De: **"Efeito de diferentes modelos de exercício físico sobre a composição corporal e a resposta dos mediadores imunometabólicos em adolescentes obesos com e sem esteatose hepática"**

Para: EFEITOS DE DIFERENTES MODELOS DE EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL, MARCADORES METABÓLICOS E INFLAMATÓRIOS DE ADOLESCENTES OBESOS

Rio Claro, 11 de novembro de 2016.


Prof. Dr. ISMAEL FORTE FREITAS JUNIOR


Prof. Dr. NELSON NARDO JUNIOR


Profa. Dra. LILA MISSAE OYAMA


Prof. Dr. RAUL CAVALCANTE MARANHÃO


Prof. Dr. ROMULO ARAÚJO FERNANDES

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Maria Elisete Alves Monteiro e Antônio Carlos Monteiro, aos meus irmãos Raphael Alves Monteiro e Ana Beatriz Alves Monteiro e ao meu noivo Sergio Souza Parmezzani.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos de Doutorado.

Aos adolescentes, voluntários do estudo, e seus respectivos responsáveis que colaboraram como sujeitos da pesquisa.

Aos companheiros do Centro de Estudos e Laboratório de Avaliação e Prescrição da Atividade Motora (CELAPAM), Claudia Brunholi, Bruna Ciccotti, Rossiane Terumi Ito, Diego Kanashiro, Marcelo Ribeiro e Carol Cabral que propiciaram a realização deste trabalho me ajudando nas intervenções e coleta dos dados.

Ao Dr. Procópio que desde a minha iniciação científica, voluntariamente, realiza em meus voluntários todas as avaliações de ultrassom, permitindo que eu consiga mensurar uma das minhas principais variáveis de investigação.

Aos amigos, Sabrina Saiki, José Gerosa, Daniela Inoue, Barbara Antunes, Ana Cláudia Fortaleza, Fabricio Rossi, Eduardo Campos, Vanessa Ribeiro que foram fundamentais para que eu conseguisse realizar este trabalho, e não necessariamente me ajudando nas coletas dos dados, mas me motivando com palavras, atitudes e conselhos.

Ao meu supervisor durante o doutorado sanduiche nos EUA, Kong Y Chen e aos meus anjos Maria Carolina Guimaro Diniz, Marina Colli, Leandro Colli, Moara Machado, Emily Chu, Stephanie Conticchio, Ana Carolina de Campos e Daniel Papoti que me acolheram, me guiaram e me deram força para superar momentos turbulentos quando estive fora do país.

Ao Professor Ismael, orientador, a quem sou muito grata por todos os ensinamentos e tenho grande admiração e respeito.

Ao meu co-orientador, amigo e compadre Fabio Santos de Lira, por todos os ensinamentos, por acreditar no meu potencial e me incentivar a sempre querer mais.

Ao Sérgio Souza Parmezzani, noivo, amigo e companheiro, que esteve ao meu lado em todos os momentos, seja com um abraço de consolo, com abdicação de finais de semana e noites em claro, me ajudando com trabalhos ou com palavras de incentivo. Obrigada por me incentivar a sempre seguir em frente, por aceitar minhas escolhas, independentemente do tempo que eu levasse para realiza-las ou da distância que estaríamos um do outro.

Aos meus pais, Elisete e Antônio Carlos, e aos meus irmãos Raphael e Ana Beatriz que são a base da minha vida, que apoiam incondicionalmente todos os meus passos.

E a Deus, pela força para superar todos os obstáculos, pelo discernimento para fazer as melhores escolhas, pela fé que me faz seguir em frente e pela minha vida!

Epígrafe

“[...] Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito, não sou o que deveria ser, não sei o que irei ser, mas, graças a Deus, não sou o que eu era.[...]”

Martin Luther King

SUMARIO

| | |
|--|-------------|
| LISTA DE FIGURAS..... | i |
| LISTA DE TABELAS..... | ii |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | ij |
| ABSTRACT..... | vii |
| RESUMO..... | viii |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA..... | 3 |
| 2.1. Prevalência da obesidade e doenças associadas..... | 3 |
| 2.2. Obesidade, metabolismo e inflamação..... | 5 |
| 2.3. Fígado e o sistema inflamatório e metabolismo..... | 8 |
| 2.4. Obesidade e a Doença Gordurosa Não Alcoólica do Fígado..... | 10 |
| 2.5. Efeito do exercício físico no metabolismo, nos marcadores inflamatórios, na obesidade e na DGNAF..... | 14 |
| 2.6. Efeito de diferentes modelos de treinamento na obesidade e na DGNAF..... | 17 |
| 3. OBJETIVO..... | 22 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS..... | 23 |
| 4.1. Característica dos participantes..... | 23 |
| 4.2. Delineamento do estudo..... | 23 |
| 4.3. Antropometria..... | 26 |
| 4.4. Composição corporal..... | 26 |
| 4.5. Ultrassonografia..... | 27 |
| 4.6. Coleta de sangue..... | 27 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 4.7. Análise bioquímica..... | 28 |
| 4.8. Teste de esforço máximo..... | 29 |
| 4.9. Avaliação da força muscular..... | 29 |
| 4.10. Intervenção..... | 30 |
| 4.11. Análise estatística..... | 34 |
| 5. RESULTADOS..... | 37 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 51 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 60 |
| 8. REFERÊNCIAS..... | 61 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Fluxograma do delineamento e randomização do estudo..... | 25 |
| Figura 2. Representação esquemática das duas prescrições de exercício agudo..... | 33 |
| Figura 3. Diagrama de fluxo dos grupos controle, treinamento aeróbio e concorrente..... | 36 |
| Figura 4. Efeito do treinamento no percentual de gordura corporal após 20 semanas de intervenção em adolescentes obesos..... | 41 |
| Figura 5. Prevalência de esteatose hepática pré e pós 20 semanas..... | 43 |
| Figura 6. Efeito de 20 semanas de intervenção na prevalência da esteatose hepática..... | 43 |
| Figura 7. Perfil inflamatório e metabólico de adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática antes e após EIIM e EIAI..... | 47 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Intensidade do treinamento aeróbio..... | 30 |
| Tabela 2. Intensidade do treinamento de força..... | 31 |
| Tabela 3. Composição Corporal, perfil lipídico e marcadores inflamatórios pré e pós 20 semanas expressos em média (desvio padrão) em adolescentes obesos do grupo controle..... | 38 |
| Tabela 4. Composição Corporal, perfil lipídico e marcadores inflamatórios pré e pós intervenção expressos em média (desvio padrão) em adolescentes obesos submetidos ao treinamento aeróbio..... | 39 |
| Tabela 5. Composição Corporal, perfil lipídico e marcadores inflamatórios pré e pós intervenção expressos em média (desvio padrão) em adolescentes obesos submetidos ao treinamento concorrente..... | 40 |
| Tabela 6. Diferença entre os deltas das variáveis de composição corporal: grupo treinamento concorrente, aeróbio e controle..... | 41 |
| Tabela 7. Diferença entre os deltas das variáveis do perfil lipídico: grupo treinamento concorrente, aeróbio e controle..... | 42 |
| Tabela 8. Diferença entre os deltas dos marcadores inflamatórios: grupo treinamento concorrente, aeróbio e controle..... | 42 |
| Tabela 9. Resumo das associações independentes entre os tipos de treinamento, características iniciais e as mudanças da composição corporal e perfis metabólicos por análise de regressão múltipla..... | 44 |
| Tabela 10. Composição corporal de adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática pré intervenção..... | 45 |

| | |
|--|----|
| Tabela 11. Perfil metabólico de adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática pré intervenção..... | 45 |
| Tabela 12. Marcadores inflamatórios de adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática pré intervenção..... | 46 |
| Tabela 13. Efeito e interação pré e pós EIIM e EIAI do perfil inflamatório e metabólico de adolescentes obesos..... | 47 |

LISTA DE ABREVIACOES

| | |
|--------------|--|
| ACADL | Acil-coA desidrogenase de cadeia muito longa |
| ACC | Acetil-CoA carboxilase |
| AG | Acidos graxos |
| AGL | Acidos graxos livres |
| AMPK | Proteina quinase ativada por AMP |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| BEC | Células epiteliais das vias biliares |
| CaMK | Calmodulina-dependente proteína quinase |
| CC | Circunferência de cintura |
| cDC | Células dendriticas convencional |
| CETP | Proteína de transferência de colesterol esterificado |
| CPT-1 | Carnitina palmitoil-transferase 1 |
| CT | Colesterol total |
| CV | Coefficiente de variação |
| DC | Células dendríticas |
| DEXA | Absortimetria de Raios-X de Dupla Energia |
| DGNAF | Doença Gordurosa Não Alcoolica do Fgado |
| EH | Esteatose hepática |
| EROS | Espécies reativas de oxigenio |
| GA | Gordura androide |
| GC | Gordura corporal |

| | |
|---------------------------------|--|
| GT | Gordura de tronco |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade |
| EIAI | Exercício intermitente de alta intensidade |
| HSC | Células estreladas hepáticas |
| TAIA | Tecido adiposo intra-abdominal |
| IDL | Lipoproteína de densidade intermediaria |
| IFN-α | Interferon Alfa |
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de massa corporal |
| ITT | Intensão de tratar |
| JNK | c-Jun N-terminal quinase |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| LDL-R | Receptor de lipoproteína de baixa densidade |
| LPS | Lipopolissacarídeos |
| LSEC | Células endoteliais sinusóidais do fígado |
| M1 | Macrófago tipo 1 |
| MCM | Massa livre de gordura |
| MCP-1 | Proteína quimioatraente de monócitos do tipo 1 |
| MG | Massa de gordura |
| EIIM | Exercício intermitente de intensidade moderada |
| MT | Massa Total |
| NEFA | Ácidos graxos não esterificados |
| NF-κ B | Fator nuclear kappa B |

| | |
|---------------------------------|---|
| NH₃ | Amônia |
| PAI-1 | Inibidor do ativados do plasminogênio do tipo 1 |
| pDC | Células dendriticas plasmacitoide |
| PGC-1α | Coativador de transcrição 1 alfa |
| PIT | Células natural <i>killer</i> hepáticas |
| PKC | Proteína quinase C |
| PVC | Pico de velocidade de crescimento |
| RE | Retículo endoplasmático |
| RM | Repetição Máxima |
| ROS | Espécies reativas de oxigênio |
| TAS | Tecido adiposo subcutâneo |
| SIRT1 | Sirtuina 1 |
| TG | Triacilglicerol |
| TGF-β | Fator de Transformação do Crescimento Beta |
| TLR | <i>Toll like receptor</i> |
| TNF-α | Fator de necrose tumoral |
| TRIMP | Cálculo do impulso de treinamento |
| UCP2 | Proteína desacopladora do tipo 2 |
| VLDL | Lipoproteínas de muito baixa densidade |
| VO_{2max} | Consumo máximo de oxigênio |

ABSTRACT

The prevalence of obesity in pediatric population is increasing at an accelerated rate in many countries, and has become a major public health concern. Physical activity, particularly exercise training (chronic and acute), remains to be a cornerstone of pediatric obesity interventions, and of diseases associated, such as the hepatic steatosis. Thus the aim of the study was analyze the effect of different types of exercise on body composition, metabolic variables and response of inflammatory mediators in obese adolescents with and without hepatic steatosis (HS). **Materials and Methods:** Chronic study - 32 obese adolescents participated in two randomized, concurrent or aerobic training groups for 20 weeks (50 minutes x 3 per week), and were compared to a control group of 16 subjects. Acute Study - 19 obese adolescents underwent two experimental sessions, separated by one week, Intermittent Exercise of Moderate Intensity (MIIE) (3 min: 1 min at 65% maximum speed reached during treadmill test, totalizing ~ 3 km) and Intermittent exercise (HIIE) (2 min: 1 min at 95% of the maximum speed reached during the treadmill test, totaling ~ 3 km). Both studies measured the body composition of the volunteers using dual-energy x-ray absorptiometry, metabolic and inflammatory profile, as well as the diagnosis of HS and the thickness of the subcutaneous and visceral fat using the ultrasound. **Results:** In the chronic study after 20 weeks, both training groups significantly reduced the % BF by 2.9-3.6% compared to the control group that did not change ($p = 0.042$). There were also positive changes in the lipid profile of the groups they trained. However, the inflammatory variables did not change. There was no difference between the changes in the aerobic and concurrent training groups. In the acute study, there were significant alterations in the triacylglycerol (increased from 17.9%) and cortisol (93.03%) and in the HIIE group without HS), Cortisol (increased by 18.1%) and IL-6 (increased by 20.4%). In the MIIE group with HS, there was a significant change only in cortisol (46.9% decrease) and in the MIIE group without HS, changes in triacylglycerol (increase of 9.4%) and cortisol (decrease of 41%) were observed. We conclude that concurrent and aerobic training were able to provide benefits in body composition and metabolic variables in adolescents with and without HS, and only the high intensity acute aerobic effort allowed for inflammatory and metabolic changes in adolescents without HS.

Keywords: Body fat, Physical training, Obesity, Hepatic Steatosis.

RESUMO

A prevalência da obesidade na população pediátrica aumenta a um ritmo acelerado em muitos países, e tem se tornado um importante problema de saúde pública. O exercício físico (crônico e agudo) continua sendo uma pedra angular nas intervenções com a população pediátrica obesa. Assim, o objetivo do estudo foi investigar o efeito de modelos distintos de exercício físico agudo e crônico na composição corporal, variáveis metabólicas e resposta dos marcadores inflamatórios em adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática (EH). **Materiais e Métodos:** *Estudo crônico* - 32 adolescentes obesos participaram de dois grupos de treinamento randomizados, concorrente ou aeróbico durante 20 semanas (50 minutos x 3 por semana), e foram comparados a um grupo controle de 16 sujeitos. *Estudo Agudo* - 19 adolescentes obesos realizaram duas sessões experimentais, separadas por uma semana, Exercício Intermitente de Intensidade Moderada (EIIM) (3 min: 1 min a 65% velocidade máxima atingida durante o teste de esteira, totalizando ~ 3 km) e Exercício Intermitente de Alta Intensidade (EIAI) (2 min: 1 min a 95% da velocidade máxima alcançada durante o teste de esteira, totalizando ~ 3 km). Ambos os estudos mensuraram a composição corporal dos voluntários utilizando-se a absorptometria de raio-x de dupla energia, perfil metabólico e inflamatório, bem como o diagnóstico da EH e a espessura da gordura subcutânea e visceral utilizando-se o ultrassom. **Resultados:** No estudo crônico após 20 semanas, ambos os grupos de treinamento reduziram significativamente o % GC por 2,9-3,6% em comparação ao grupo controle que não obteve mudanças ($p = 0,042$). Houve também mudanças positivas no perfil lipídico dos grupos que treinaram. No entanto, as variáveis inflamatórias não se alteraram. Não houve diferença entre as mudanças dos grupos de treinamento aeróbico e concorrente. Já o estudo agudo houve alterações significativas no grupo EIAI com EH, no triacilglicerol (aumentou de 17,9%) e cortisol (aumentou 93,03%) e no grupo EIAI sem EH, houve alterações no triacilglicerol (aumentou de 10,6%), no cortisol (aumentou de 18,1%) e IL-6 (aumentou de 20,4%). No grupo EIIM com EH, houve alteração significativa apenas no cortisol (diminuição de 46,9%) e no grupo EIIM sem EH foram observadas alterações no triacilglicerol (aumento de 9,4%) e cortisol (diminuição de 41%). Concluímos que os treinamentos concorrente e aeróbico foram capazes de propiciar benefícios na composição corporal e nas variáveis metabólicas em adolescentes com e sem EH, e só o esforço aeróbico agudo de alta intensidade propiciou alterações inflamatórias e inflamatórias nos adolescentes sem EH.

Palavras-chave: Gordura Corporal, Treinamento Físico, Obesidade, Esteatose Hepática.

1. INTRODUÇÃO

O metabolismo humano é dependente do funcionamento sincronizado de inúmeras reações químicas com o objetivo de manter a homeostase corporal. O desequilíbrio energético é uma das formas de desestabilizar a homeostase e de forma crônica é capaz de gerar alterações na composição corporal (SOLINAS et al., 2015), sendo que o exemplo mais evidente nos dias atuais é a obesidade (FRIEDMAN et al., 2009). Esta é considerada um problema de saúde pública mundial (WORLD HEALTH ORGANISATION, 2015), que atinge pessoas de todas as faixas etárias. A prevalência crescente de crianças e principalmente adolescentes obesos acomete parcela significativa da população. Tal fato merece atenção especial tendo em vista que crianças e adolescentes são mais suscetíveis a se tornarem adultos obesos (BAKER et al., 2007). Estas associações são decorrentes de que crianças e adolescentes estão em fase de crescimento e desenvolvimento, bem como de formação dos hábitos.

Outro fator preocupante é que a obesidade está associada a diversas alterações das funções fisiológicas em quase todos os tecidos e sistemas corporais, bem como é capaz de contribuir com o surgimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis (LEITE et al., 2009). Dentre os órgãos afetados, o fígado é um dos mais estudados, tanto por desempenhar funções vitais quanto por ter um intrigante *milieu* imunológico. O fígado é formado pela maior rede de células do retículo endotelial no corpo e é a maior fonte de muitos componentes da resposta imune inata, incluindo as proteínas de fase aguda e as citocinas inflamatórias (ISHIBASHI et al., 2009).

Falhas no metabolismo hepático podem desencadear uma doença gordurosa não alcoólica no fígado (DGNAF). A DGNAF é uma doença hepática caracterizada pelo acúmulo de triacilglicerol no fígado e está diretamente associada à obesidade (FERRÉ et al., 2010). Esta doença pode evoluir de uma simples esteatose hepática (EH) para uma esteato-hepatite não alcoólica, com ou sem fibrose, e pode levar à cirrose e/ou ao câncer. Assim como a obesidade, o

fígado também pode ser afetado pela resposta inflamatória e metabólica decorrente dos maus hábitos da sociedade moderna, tais como o consumo exacerbado de macronutrientes e inatividade física (FABRINI et al., 2015).

Segundo a literatura científica, dentre as formas de tratamento não medicamentosas o exercício físico pode ser considerado como uma boa alternativa, tanto para o tratamento de indivíduos obesos quanto com EH (BACCHI, 2013; LEE, 2012; DAMOR, 2014; ZERBER- SAGI, 2014). Neste sentido, o exercício físico tem como uma das suas principais funções o aumento do gasto energético e conseqüentemente outros efeitos benéficos ao metabolismo.

O aumento do gasto energético decorrente da prática de exercício físico é capaz de contribuir para alterações inflamatórias e metabólicas, diminuição da gordura corporal, bem como, promover o metabolismo oxidativo e propiciar adaptações cardiorrespiratórias que garantam o fornecimento de substratos para os músculos, estimulando a captação e oxidação de ácidos graxos e aumentando a sensibilidade à insulina, além de estimular a produção de citocinas capazes de influenciar na ação anti-inflamatória (FABRINI et al., 2015).

Os efeitos supracitados do exercício corroboram em atestar seu potencial, em prevenir e tratar a obesidade e algumas das suas comodidades, tal como a EH. Na literatura científica está elucidado que a prática de exercício físico é capaz de desencadear diversos benefícios metabólicos para o ser humano. No entanto, a escolha do exercício tem um papel chave na obtenção dos resultados, pois a intensidade, a frequência e o modelo de treinamento podem interferir diretamente nesta resposta. Diante disto, a presente pesquisa visou explorar o efeito de modelos distintos de exercício físico na composição corporal e nos marcadores inflamatórios e metabólicos em adolescentes obesos com ou sem EH, de forma crônica e aguda.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Prevalência da Obesidade e doenças associadas.

A prevalência da obesidade tem aumentado em países ocidentais (AUSTRALIAN HEALTH SURVEY, 2011; OGDEN, 2015). Nos Estados Unidos atualmente ~ 68,6% dos adultos e cerca de um terço (~ 31,8%) das crianças estão acima do peso ou são obesas (OGDEN, 2014). A prevalência de sobrepeso e obesidade na população pediátrica aumenta aceleradamente, podendo ser considerada um dos principais problemas de saúde pública. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que 18% dos meninos e 15% das meninas adolescentes têm sobrepeso e que 5,9% e 4% são obesos, respectivamente, (IBGE, 2010).

A obesidade está associada com co-morbidades tais como doenças cardiovasculares e metabólicas, doenças autoimunes e alguns tipos de câncer (AUSTRALIAN HEALTH SURVEY, 2011; FURUKAWA et al., 2004; GREGOR et al., 2011). Trabalhos recentes sugerem que a obesidade também pode ser prejudicial para a saúde dos ossos (FEHRENDT et al., 2014; LECKA-CZERNIK et al., 2015) causando alterações esqueléticas que podem persistir mesmo após a perda de peso (SHEN et al., 2014; INZANA et al., 2013). Estudos demonstraram que 62-80% das crianças e adolescentes obesos têm pelo menos um fator de risco associados à obesidade (MAKKES, 2013; VAN EMMERIK, 2012). Além disso, há uma alta probabilidade de que a obesidade na infância e adolescências persista até a vida adulta (~80%), bem como outros problemas de saúde associados a esta doença (BAKER, 2007; SINGH, 2008).

Estima-se que 366 milhões de pessoas no mundo são portadoras de diabetes tipo 2, podendo chegar a 552 milhões de diabéticos em 2030, sendo que cerca de 55% dos casos desta doença são atribuídas à obesidade (OLOKOBA, 2012). No Brasil, 75% da população com diabetes tipo 2 não está no peso ideal, sendo 42,1% com sobrepeso e 32,9% com obesidade (GOMES, 2006). Outro aspecto frequente na literatura científica é o aumento da incidência da DGNAF, destacando-se

como um problema clínico emergente em obesos (PAPANDREOU et al., 2007; MARTHUR et al., 2007; SCHWIMMER, 2007). Segundo Marthur et al. (2007) e Papandreou et al. (2007) a EH afeta 2,6% das crianças e 9,6% dos adolescentes, sendo que sua prevalência varia de 12 a 80% em crianças obesas.

A incidência de indivíduos com DGNAF aumenta mundialmente junto ao crescente aumento de peso corporal da população, apresentando valores entre 10% e 15% em eutróficos e 70% a 80% em obesos (ANDERSEN, 1994; WANLESS, 1990). A DGNAF afeta de 10% a 24% da população em geral em diversos países (ROBERTS, 2006). Nos Estados Unidos essa prevalência mostra-se diferente entre as etnias, sendo 45% hispânicos, 33% caucasianos e 24% afro-americanos (BROWNING, 2004). Em países ocidentais de 25% a 30% da população adulta apresenta a DGNAF (NEUSCHWANDER-TETRI, 2003)

Em países em desenvolvimento, a incidência da DGNAF aumenta cada vez mais. Já em países industrializados, a prevalência atinge entre 20 e 30% da população (TARANTINO, 2007; CLARK, 2002). A prevalência da DGNAF está estimada entre 10% e 40% em estudos na América do Norte, Austrália, Japão, Europa e América do Sul, sendo que a prevalência nos EUA em estudos de autópsia atingiu aproximadamente 20% (BROWNING, 2004).

Em estudo não publicado, realizado com adolescentes obesos na cidade de Presidente Prudente, a prevalência de adolescentes com DGNAF foi de 25,7%, sendo que destes 73,7% eram meninos e 26,3% meninas. Este fato está de acordo com o estudo de Schwimmer et al. (2005), que apontou os meninos com maior risco, apresentando razão de 2:1 quando comparados às meninas. Estes achados são condizentes com os estudos de Fishbein et al. (2006) e Nakao et al. (2002), que afirmaram ser a adiposidade visceral mais influente na predição da gordura no fígado, com uma possível explicação para as diferenças entre os sexos, o que pode estar diretamente relacionado aos hormônios sexuais (TOTH, 2000).

2.2. Obesidade, metabolismo e Inflamação

A obesidade é caracterizada pelo excesso de tecido adiposo corporal decorrente dos maus hábitos cotidianos, sejam eles alimentares ou relacionados à inatividade física. Em um âmbito prático, ocorre quando o indivíduo ingere mais calorias do que as gasta, gerando um balanço energético positivo, ou seja, tende a armazenar macronutrientes ingeridos em excesso. No entanto, o metabolismo humano além de sofrer com interferências do ambiente, também é capaz de ser influenciado por aspectos genéticos (DUBOIS et al., 2012).

A exposição crônica ao excesso de nutrientes ou consumo inapropriados dos mesmos, junto a uma rotina fisicamente inativa, pode representar um fator primordial sobre as respostas adaptativas que em última análise falham quando assumem um caráter contínuo. Este *milieu* é caracterizado como inflamação crônica de baixo grau que ocorre em resposta ao estresse, causando elevação sistêmica das concentrações de citocinas de fase aguda, levando a doenças metabólicas crônicas da vida moderna, como por exemplo, a obesidade (GREGOR, 2011; HOTAMISLIGIL, 2011).

Uma das causas da produção das citocinas ocorre em função do estresse decorrente da hipertrofia do tecido adiposo, que leva a um estado de hipóxia. A expansão do tecido adiposo não é acompanhada pela evolução da rede capilar, fazendo com que os adipócitos sejam maiores do que a distância de difusão do oxigênio. A hipóxia pode ser considerada um gatilho inflamatório em resposta à obesidade e relaciona-se diretamente com a dificuldade de oxigenação celular, funcionando como um mecanismo de *feedback* na proteção ao corpo em decorrência ao aumento exacerbado de tecido adiposo (TRAYHURN et al., 2014).

Este quadro é um importante indutor da lipólise com o objetivo de remodelamento do tecido adiposo após o aumento da gordura corporal em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. A ocorrência exacerbada de lipólise aumenta as concentrações de ácidos graxos circulantes e de

outros metabólitos produzidos pelo tecido adiposo, podendo agir como moléculas sinalizadoras que irão ativar uma cascata inflamatória associada à obesidade (TRAYHURN et al., 2014).

Diante do estresse sofrido pelo tecido adiposo, o sistema imune, como forma de manter a homeostase corpórea, começa a agir tentando estabilizar a lipólise exacerbada decorrente das alterações no adipócito, sinalizando aos monócitos circulantes, células imunes do corpo humano, a necessidade de infiltrar-se no tecido adiposo para reestabelecer a célula adiposa. Este monócito agora infiltrado denomina-se macrófago (HALL et al., 2014).

Macrófagos do tecido adiposo são classificados em dois principais tipos de acordo com marcadores de superfície e perfil de citocinas secretado. Macrófagos do tipo M1 ou classicamente ativados têm perfil de citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL6. Em contraste, macrófagos do tipo M2, ou alternativamente ativados, expressam fatores anti-inflamatórios como IL10, TGF β , dentre outras. A obesidade induz mudança de fenótipo de macrófagos M2 para M1, caracterizados por redução na produção de citocinas anti-inflamatórias e aumento nas pró-inflamatórias (Kalupahana et al. 2012). Indivíduos magros contêm pequenas quantidades de tecido adiposo, maior sensibilidade à insulina quando comparado aos indivíduos obesos e predominância de macrófagos tipo 2 (M2). Enquanto o tecido adiposo de obesos é caracterizado por adipócitos grandes, resistentes à insulina, acompanhadas da presença da ativação de macrófagos tipo 1(M1) (HALL et al., 2014; WENG et al., 2013).

A hipertrofia dos adipócitos em indivíduos obesos, juntamente com a hipóxia, bem como todas as mudanças no sistema imunológico no tecido adiposo, podem provocar alterações nos padrões de secreção das adipocinas (WENG et al., 2013; TRAYHURN et al., 2014). Os macrófagos quando infiltrados no tecido adiposo apresentam caráter apoptótico, secretando TNF- α (GALIC et al. 2010; COELHO et al. 2013), aumentando a expressão de IL-6 pelo tecido adiposo e diminuindo a expressão de adiponectina. São eles também responsáveis por sinalizar a secreção da proteína quimioatraente de monócitos (MCP-1), que tem como principal função atrair mais

monócitos para o tecido adiposo. Estes monócitos novamente infiltrados são macrófagos que vão secretar mais citocinas pró-inflamatórias dando continuidade a um ciclo vicioso na busca da homeostase celular (SUGANAMI E OGAWA, 2010). Em contraste, o tecido adiposo também é capaz de produzir hormônios, tais como a adiponectina e a leptina que tem como uma das funções tentar reverter o quadro inflamatório do tecido adiposo.

A leptina está relacionada com vários fatores inflamatórios metabólicos e homeostáticos, e suas concentrações são diretamente proporcionais à massa total de gordura. A produção de leptina aumenta durante as condições inflamatórias e é capaz de modular a resposta adaptativa, incluindo a promoção da resposta a células T, a ativação de monócitos e neutrófilos, e a indução de mediadores pró-inflamatórios (CONDE et al., 2014).

A adiponectina é uma proteína produzida abundantemente pelo tecido adiposo branco, e suas concentração plasmáticas circulantes estão em ordem de 5-30 mg/l. A adiponectina exerce seu efeito biológico sobre receptores específicos presentes em muitas células, tais como os miócitos e células do fígado. As concentrações de adiponectina plasmática são inversamente correlacionadas às concentrações de insulina em jejum e correlacionam-se positivamente com a sensibilidade à insulina (GREENBERG, 2006).

Marcadores inflamatórios, tais como TNF- α e IL-6, inibem a expressão de adiponectina no tecido adiposo (BRAY et al. 2009). Por outro lado, adiponectina prejudica a produção de citocinas pró-inflamatórias, tal como TNF- α . O TNF- α é uma citocina originalmente conhecida por suas propriedades pró-inflamatórias importantes, mas também exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose e de lipídios. Em baixas concentrações, o TNF- α atua localmente como um regulador de resposta inflamatória (GREENBERG, 2006).

Este *milieu* inflamatório causado pela obesidade e doenças associadas a ela podem ser um tanto quanto agressivas ao fígado, órgão que possui função importante tanto no metabolismo dos macronutrientes quanto para as funções inflamatórias e metabólicas essenciais, desencadeando

doenças que a longo prazo se não forem tratadas podem acometer em cirrose, câncer e falência do órgão.

2.3. Fígado e o sistema inflamatório e metabólico

O fígado é um órgão altamente vascularizado e povoado por diversas células imunes durante processos infecciosos e inflamatórios sistêmicos. Tais células podem lesar o órgão hepático no contexto da resposta imune, mesmo não sendo ele o alvo da agressão inicial (ISHIBASHI, 2009). Uma destas células que compõe o sistema imune no fígado são as células de Kupffer. Elas são importantes para o sistema imune inato no fígado, são responsáveis por remover e fagocitar corpos estranhos (BUTTCHEER, 2011).

As células de Kupffer residem no interior do lúmen das sinusóides do fígado, e são as primeiras células a serem expostas a materiais absorvidos a partir do trato gastrointestinal (NAITO, 1997). Estas células são macrófagos residentes do fígado e constituem 80 a 90% dos macrófagos presentes no corpo (ISHIBASHI, 2009). Elas realizam fagocitose, apresentam antígeno, e produzem citocinas pró-inflamatórias. A ativação das células de Kupffer são feitas por agentes patogênicos e resulta na libertação de mediadores inflamatórios, fatores de crescimento, e espécies reativas de oxigênio (ROS) (POLAKOS, 2006). Esta ativação é necessária para o funcionamento fisiológico normal do fígado, tal como a remoção a agentes patogênicos, assim como na lesão hepática aguda (WICY, 2002).

Receptores tipo *Toll* (*Toll like receptor* - TLRs) são componentes chaves do sistema inato que ativam múltiplas vias inflamatórias que coordenam o sistema de defesa contra patógenos. As Células de Kupffer expressam uma variedade de TLRs, os quais participam do processo que desencadeia na lesão hepática. Uma das proteínas identificadas na célula de Kupffer é a TLR4, que tem a função de absorver e eliminar endotoxinas, produzir ROS e citocinas. A TLR2 também é expressa pelas células de kupffer e sua ativação desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias (MEYLAN, 2006).

As células de Kupffer estão envolvidas na patogênese da lesão do fígado através da liberação de substâncias ativas biologicamente. A ativação destas células é uma fonte importante de mediadores inflamatórios incluindo superóxido, citocinas, óxido nítrico, quimiocinas e os eicosanóides (ROLAND, 1994). Quando ativadas as células de Kupffer, estas expressam mediadores pró-inflamatórios que contribuem para a lesão no fígado, tais como lipopolissacarídeos (LPS), secretam *Interferon* Alpha (IFN- α), citocinas pró- inflamatórias (Fator de Necrose Tumoral Alpha (TNF- α), espécies reativas de oxigênio (EROS) e quimiocinas (Proteínas quimioatraentes de monócitos(MCP-1), Interleucina 8(IL-8)) (TACKE, 2009). As Células de Kupffer, também estimulam a resposta profibrogênica por produção de TGF- β 1, *fatores de crescimento derivados de plaquetas*, e de ROS (ISHIBASHI, 2009).

As células estreladas hepáticas (HSCs) são as principais fontes celulares para a produção de proteínas da matriz extracelular no fígado. A ligação entre as células estreladas hepáticas com o TLR4 induz sinalização e regulação positiva de moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1, e E-selectina) e moléculas pró-inflamatórias, incluindo quimiocinas CCLs (CCL3, CCL2, e CCL4). A sinalização do TLR4 também aumenta a sinalização pro-fibrogênica tais como sinalização de TGF- β (SEKI et al., 2007). As células endoteliais sinusóides do fígado (LSECs) expressam TLR4 que por sua vez induz sinalização e a produção de TNF- α e de ROS.(SCHWABE et al., 2006).

Outros tipos de células envolvidas no sistema imuno inato no fígado são as células PIT, dendríticas (DC), DC plasmacitóide (pDC) e convencional DC (cDC). Estas DCs apresentam um antígeno “profissionais” (APC) no fígado. As pDCs também são as principais células produtoras de IFN- α em resposta à ligação com TLR7 e TLR9, enquanto cDC produz o TNF- α e IL-6 em resposta ao TLR4, TLR7, e TLR9 (SCHWABE et al., 2006; SEKI et al., 2008).

As células epiteliais das vias biliares nos hepatócitos expressam proteínas e quase todas as TLRs no mRNA. A ligação de TLR2 e 4 nos hepatócitos e nas células epiteliais das vias biliares pelo LPS e lipopéptidos, respectivamente, induz a sinalização do TLR por meio do NF κ B e p38 /

c-Jun N-terminal quinase (JNK), resultando na produção de citocinas pró- inflamatórias, tais como IL-12, TNF- α , IL-6 (YOKOIAMA et al., 2006).

Diante das informações supracitadas é relevante destacar que em indivíduos obesos, onde a inflamação crônica de baixo grau normalmente está acometida, o fígado é um dos primeiros órgãos a ser afetado, necessitando de uma atenção especial, tendo em vista a sua importância nas funções imunometabólicas. Dentre as alterações decorrentes neste órgão, atualmente, a doença gordurosa não alcoólica do fígado (DGNAF) é considerada uma das mais comuns, atingindo 30% da população obesa (PONIACHIK et al., 2006).

2.4. Obesidade e a Doença Gordurosa Não Alcoólica do Fígado (DGNAF)

O acúmulo de gordura no interior dos hepatócitos é um mecanismo natural, utilizado para estocar energia. O fígado é capaz de manter dois grandes estoques de energia, sendo eles os triacilglicerol e o glicogênio. Quando um indivíduo permanece em jejum, as concentrações de glicose no sangue diminuem, hormônios sinalizam ao fígado para metabolizar o glicogênio em glicose e manter o organismo funcionando. Se o jejum persiste, os lipídeos começam a ser utilizados, no entanto, esse processo é mais lento.

O metabolismo hepático é um tanto quanto complexo, até porque uma de suas funções é conduzir a homeostase corporal. Desta forma, qualquer distúrbio metabólico contínuo pode ser capaz de afetar o funcionamento do fígado. Diante disto, estudiosos da área da saúde atualmente têm analisado uma doença que está associada aos hábitos da vida moderna, esta doença é a DGNAF (PADILHA, 2010).

DGNAF é caracterizada pelo acúmulo excessivo de triacilglicerol nos hepatócitos, é uma doença hepática progressiva que varia de uma simples infiltração de lipídios (esteatose hepática-EH) para uma esteato-hepatite não alcoólica, fibrose e cirrose (RECTOR et al., 2008). A etiologia da DGNAF não está completamente esclarecida, embora já se reconheçam diversos fatores

predisponentes da DGNAF. Sabe-se, atualmente, que a DGNAF é uma doença poligênica e multifatorial, na qual a associação de genes relacionados é expressiva, bem como a participação do ambiente, dieta e a inatividade física, que também tem sua importância fundamentada (FABBRINI et al., 2015).

Desta forma, a fisiopatogênese desta doença hepática é bastante complexa e envolvem múltiplos fatores, tendo como destaque a resistência à insulina, que regula e influencia todos os processos metabólicos que envolvem carboidratos e lipídeos (BRENNER et al., 2013). A resistência à insulina tem como condição inicial para o acúmulo de ácidos graxos no hepatócito, o favorecimento da lipogênese e inibição da lipólise, aumentando excessivamente o aporte de ácidos graxos ao fígado, seguida de uma sequência de eventos como: o aumento do estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e endotoxemia crônica. O fígado esteatótico se torna vulnerável, levando à lesão hepatocelular, inflamação e fibrose (ASRIH et al., 2015). Fatores genéticos, como a presença de alguns polimorfismos em genes que codificam enzimas antioxidantes, podem predispor o indivíduo a ter uma reduzida capacidade antioxidante e com isso desenvolver formas mais graves da doença (SUN et al., 2015).

Os lipídeos que adentram o sistema hepático são provenientes de duas fontes: os lipídeos circulantes provenientes da dieta e os lipídeos provenientes do tecido adiposo. O consumo excessivo de alimentos com grande teor lipídico e de glicose, quando realizados de forma crônica podem ter efeitos tóxicos ao fígado, causando um estresse primeiramente ao retículo endoplasmático (FU et al., 2012).

A resposta do retículo endoplasmático ao estresse desempenha função crucial no desenvolvimento e progressão da esteatose hepática, assim como na patogênese da resistência à insulina (ASRIH et al., 2015), ativando vias lipogênicas através da estimulação de vários genes envolvidos na síntese de lípidos (FU et al., 2012). Como consequência, é capaz de induzir o excesso de oferta de ácidos graxos, aumentando a proteólise intracelular e apolipoproteína B100 e

reduzindo a secreção de VLDL. A ineficiência de segregar partículas de VLDL são fatores relevantes e susceptíveis para desencadear o acúmulo excessivo de gordura visceral, bem como o desenvolvimento da DGNAF (AMARO et al., 2010; VISSER et al., 2011).

O aumento do aporte de ácidos graxos para o fígado resultante da resistência à insulina periférica é responsável por causar um desequilíbrio entre a oxidação e exportação de AGLs e sua captação e síntese, resultando no acúmulo de triacilglicerol. Quando a oxidação de ácidos graxos procede a taxas muito elevadas, a acetil-CoA é produzida em excesso resultando em altas concentrações de corpos cetônicos que liberados na corrente sanguínea atuam como fonte de energia para os tecidos extra-hepáticos, incluindo o músculo esquelético, coração e cérebro (FABBRINI et al., 2015).

A regulação da beta-oxidação depende da oferta de ácidos graxos para a matriz mitocondrial, o que por sua vez depende da disponibilidade de ácidos gordos no citoplasma, bem como da atividade da *carnitina palmitoil-transferase 1* (CPT-1). A CPT-1 pode ser inibida pela malonil-CoA que é produzido pela carboxilação da acetil-CoA durante a lipogênese de novo. Assim, a regulação da cetogênese depende de todos os fatores que controlam a beta-oxidação e a proporção de acetil-CoA para malonil-CoA na matriz mitocondrial. No entanto, as duas principais vias do metabolismo intracelular do ácido graxo, lipogênese de novo e beta-oxidação, possuem efeitos opostos sob o controle metabólico. (ORDONEZ et al., 2015).

Este *milieu* desencadeia a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) pela metabolização de vias do citocromo microssomal P450, lipo-oxigenases, peroxisomais e da beta oxidação mitocondrial. Estas EROs causam apoptose e necrose dos hepatócitos e desencadeiam lesão inflamatória e imunomediada, ativando células estreladas hepáticas o que leva à fibrose hepática (WALENBERGH et al., 2013).

A inflamação intra-hepática pode também estabelecer uma ligação entre DGNAF e resistência à insulina. A ativação da via NF- κ B no fígado provoca inflamação hepática, e resulta

na resistência à insulina hepática (FABBRINI et al., 2015). Estas observações sugerem que a EH pode ativar vias inflamatórias intra-hepáticas que regulam positivamente a produção de citocinas pró-inflamatórias que podem levar tanto à resistência à insulina hepática quanto à periférica. Em contrapartida, a melhora sistêmica da condição inflamatória pode favorecer a EH, através da modulação da produção de citocina com caráter anti-inflamatório, e metabolismo glicolítico periférico. Estes dados reforçam as interações metabólicas complexas entre o fígado e os tecidos extra-hepáticos (FABBRINI et al., 2015).

Recentemente, foi relatado também que a DGNAF está associada a alterações estruturais e funcionais nas mitocôndrias hepáticas, incluindo perda de cristas mitocondriais e inclusões paracristalinas; diminuição da atividade respiratória mitocondrial e da capacidade de ressintetizar ATP, além do aumento da proteína desacopladora 2 (UCP2) nos hepatócitos (FABBRINI et al., 2015).

Estas alterações podem afetar a produção de ATP hepático, mas não a oxidação de ácidos graxos, o que permite que o fígado oxide substratos de ácidos graxos em excesso sem gerar ATP. A soma destas observações pode desencadear na diminuição da oxidação dos ácidos graxos hepático, resultando em um dos principais contribuintes para o acúmulo de gordura intra-hepática, bem como na patogênese da EH (WANDERS et al., 2011).

A taxa basal de liberação de ácidos graxos na circulação sistêmica amplia-se diretamente com o aumento da massa de gordura corporal, no entanto, independentemente do grau de obesidade, a presença de EH é tipicamente associada com taxas lipolíticas maiores. Estes defeitos na regulação da lipólise do tecido adiposo são também evidentes em pacientes com DGNAF. A capacidade do fígado em armazenar ácidos graxos também é ampliada na EH, devido ao aumento da expressão do gene hepático de várias proteínas-chave envolvidas na absorção de lípidos e o transporte intracelular (PAWLAK et al., 2015).

Diante da problemática supracitada a DGNAF está fortemente associada à obesidade, bem como com os seus fatores de risco, principalmente, a resistência à insulina. No entanto, mesmo não sendo o foco da revisão, é importante destacar que o acúmulo de gordura no fígado pode ser também decorrente do consumo excessivo de bebida alcoólica, por outras doenças como hepatites virais, drogas como corticoides e cirurgias relacionadas à obesidade como a bariátrica.

A fisiopatologia da DGNAF é complexa e envolve distúrbios de múltiplos fatores inflamatórios e metabólicos. No entanto, esta revisão enfatiza a DGNAF como decorrente dos maus hábitos alimentares e inatividade física. Nesta perspectiva, indaga-se possíveis formas de reverter a DGNAF e dentre as alternativas não farmacológicas está o exercício físico, que segundo a literatura científica, pode ser uma alternativa capaz de propiciar a melhora do quadro inflamatório, pois aumenta o gasto energético, diminuindo a gordura corporal e consequentemente, colaborando para possíveis reajustes inflamaórios e metabólicos decorrentes da obesidade e da DGNAF (PUGH et al., 2014).

2.5. Efeito do exercício físico no metabolismo e nos marcadores inflamatórios na obesidade e na DGNAF.

O motivo pelo qual o exercício físico é classificado como um método não farmacológico no tratamento da obesidade e da DGNAF, deve ser visto muito além da sua capacidade de aumentar o gasto energético ou favorecer o balanço energético negativo, mas também na diminuição da gordura corporal e de todos os desarranjos causados pelo excesso dela, bem como a melhora do quadro inflamatório e metabólico.

Na última década, pesquisas têm atribuído ao músculo esquelético uma nova função, a de órgão endócrino por liberar durante a contração muscular fatores humorais chamados de miocinas. Estas possuem função autócrina e parácrina que ativam e inibem caminhos de sinalização das diversas reações químicas envolvidas no metabolismo (PEDERSEN, 2009). Já está bem

estabelecido que o exercício físico regular atua como efeito protetor contra doenças como a obesidade, DGNAF, diabetes mellitus do tipo 2, doenças cardiovasculares e diversos tipos de câncer, sendo que parte deste efeito, provavelmente, se deve às respostas anti-inflamatórias induzidas pelas contrações musculares, que exercem benefícios sobre a saúde de pessoas portadoras destas doenças (PEDERSEN, 2009).

O exercício físico pode induzir uma série de alterações metabólicas relacionadas com a modulação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). A AMPK é um regulador chave do metabolismo, capaz de induzir a oxidação de ácidos graxos e a absorção de glicose, reduzindo a síntese de proteínas e a resistência à insulina (LONG et al., 2005).

Além disso, o exercício físico também pode atuar benéficamente na produção de citocinas e hormônios, como é o caso do aumento da adiponectina e diminuição das concentrações séricas de leptina, associados à perda de peso, como relatado em estudo realizado com mulheres obesas na pós-menopausa, induzidas a atividade física associada à dieta ou pela dieta isoladamente (ABBENHARDT et al., 2013). A adiponectina é capaz de ativar a fosforilação da AMPK e consequentemente da proteína quinase B1 no fígado, proporcionando benefícios do exercício na EH (VU et al., 2013).

A contração muscular durante o exercício físico é uma fonte de IL-6, que apesar de primeiramente ter sido considerada como uma citocina pró-inflamatória em resposta ao aumento das concentrações do TNF- α , a sua descoberta como miocina a conferiu com função anti-inflamatória. Esta miocina funciona como sensor de energia; conforme diminui o glicogênio intramuscular, aumenta-se a produção de IL-6. Além disso, o exercício físico é capaz de produzir IL-6 com outros estímulos: Espécies Reativas de Oxigênio (EROS), lipopolissacarídeos e citocinas inflamatórias (PEDERSEN, 2009).

A IL-6 precede o aparecimento de outras citocinas anti-inflamatórias produzidas pela contração muscular, como IL-1ra, IL-10 e o receptor de TNF solúvel (sTNF-R), impondo ambiente

anti-inflamatório durante exercício físico (PEDERSEN, 2009). Outro benefício do exercício físico sobre a resposta inflamatória e metabólica é a capacidade de reduzir a expressão dos receptores de TLRs sobre monócitos e macrófagos e outros tecidos com subsequente, inibindo vias de sinalização que culminam na produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentam o número de células regulatórias T (células T_{reg}) na circulação (GLEESON et al., 2011).

As concentrações de IL-6 aumentam durante o exercício e permanecem altas até uma hora após o término da atividade. Exercícios físicos prolongados aumentam em até 100 vezes em relação aos valores basais, bem como em exercícios de curta duração de alta intensidade, como os exercícios intermitentes, também há o aumento das concentrações destas miocinas (PEDERSEN, 2009).

Em relação à participação dos hormônios nas respostas inflamatória e metabólica, o cortisol e a adrenalina que têm suas concentrações aumentadas com os exercícios de intensidade moderada à alta, e possuem um potente efeito anti-inflamatório através da regulação e diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias (GLEESON et al., 2011) A produção destes hormônios se contrapõem às ações pró-inflamatórias sinalizadas pelas citocinas IL-1 β e TNF- α e estão envolvidas na regulação da expressão de moléculas de adesão endoteliais, controlando, desta forma, a migração de fagócitos para o tecido lesado, evitando a potencialização do dano muscular.

O exercício físico é capaz de reduzir o estresse oxidativo no fígado e melhorar os sistemas antioxidantes em diferentes situações fisiopatológicas (MAURIZ et al., 2000). De acordo com as descrições supracitadas, o papel do dano oxidativo na DGNAF é bem estabelecido, mas os principais efeitos benéficos do exercício físico nesta doença parecem estar associados aos mecanismos metabólicos.

Desta forma, alguns estudos sugerem que o exercício regular possa ser capaz de atenuar o estresse oxidativo hepático, bem como melhorar a DGNAF. Estes efeitos parecem estar relacionados com a redução das concentrações de *acil-coA desidrogenase de cadeia muito*

longa (ACADL) oxidado, o qual inicialmente catalisa a oxidação de ácidos graxos na mitocôndria, sugerindo assim que o exercício físico melhore o acúmulo de lipídios hepáticos por meio da diminuição dos danos oxidativos nas enzimas relacionadas ao metabolismo dos lipídios (HU et al., 2013).

Portanto, já está muito bem elucidada, na literatura científica, que a prática de exercícios físicos é capaz de propiciar diversos benefícios metabólicos para o ser humano. No entanto, ainda não se tem clareza sobre qual o tipo de exercício pode causar melhor efeito em obesos com EH.

2.6. Efeito de diferentes modelos de treinamento na obesidade e na DGNAF

O diagnóstico precoce de doenças do fígado é de grande relevância clínica, pois permite a adoção de estratégias para prevenir a progressão e facilitar a regressão de possíveis danos ao fígado. Assim, tem havido um aumento nas pesquisas que visam analisar a eficácia de terapias-alvo na modulação dos marcadores de lesão hepática e seus fatores de risco associados (LAW, 2010; GHORI, 2010). Tendo em vista os estudos supracitados, já está bem estabelecida na literatura a eficácia do exercício na redução de gordura no fígado. No entanto, atualmente estudos têm focado seus esforços na tentativa de encontrar a ideal "dose" de tal benefício (GARBER, 2011).

Intervenções com exercícios aeróbicos que atendem Diretrizes tais como a *American College of Sports Medicine* demonstram consistentemente a redução de gordura no fígado de 10-43% em pacientes com EH (BACCHI, 2013; LEE, 2012; DAMOR, 2014; ZERBER-SAGI, 2014; HALSWORTH, 2011). Resultados semelhantes foram encontrados por Keating et al. (2015), em estudo realizado com adultos obesos fisicamente inativos que foram submetidos ao treinamento aeróbio, diminuíram os lipídios intra-hepáticos. Aqueles que realizaram treinamento aeróbio durante 45 a 60 minutos a um $VO_{2\text{pico}}$ de 50% quatro vezes por semana diminuíram aproximadamente 28% do volume de lipídios intra-hepático. Já aqueles que realizaram

treinamento aeróbio com duração entre 30 a 45 minutos a um $VO_{2\text{pico}}$ de 70%, três vezes por semana, diminuíram aproximadamente 29% dos lipídios intra-hepáticos.

Outro modelo bastante estudado é o treinamento de força ou resistido, que mesmo propiciando alterações discretas no metabolismo lipídico, tem sido utilizado por seu efeito na composição corporal, como aumento da massa corporal magra, que por sua vez é capaz de contribuir para redução dos fatores de risco associados à obesidade, como dislipidemia, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e propiciar efeitos anti-inflamatório crônicos (STRASSER et al., 2012).

De acordo com a literatura científica, exercícios de força (~ 50-85% RM) são capazes de induzir alterações no metabolismo oxidativo e cardiorrespiratórias, bem como no fornecimento de ATP para os músculos, estimulação da oxidação e absorção de ácidos graxos por aumento da sensibilidade à insulina (VAN DER HEIJDEN, 2009).

O exercício de força induz à proliferação de células endoteliais e à produção de fatores angiogênicos que promovem a capilarização, o que favorece a absorção de ácidos graxos pelo músculo, reduzindo desse modo a demanda de ácidos graxos para o fígado (HOIER et al., 2010). Além disso, durante a contração muscular, a atividade das quinases intracelulares de cálcio, tais como o cálcio / proteína quinase dependente de calmodulina (CaMK) ou a proteína quinase C (PKC), que induzem a expressão mitocondrial e genes nucleares, aumentam a massa mitocondrial (HOLLOSZY et al., 1976; FREYSSINET et al., 2004).

De fato, algumas quinases também ativam o PGC-1 α que por sua vez estimulam a expressão de proteínas de genes envolvidos na cadeia de transporte de elétrons, β -oxidação e do ciclo do ácido tricarboxílico (DIAZ et al., 2008). O PGC-1 α também pode ser ativado por AMPK e SIRT1 em resposta a depleção de ATP durante o exercício (JOSEPH, 2011). Estas adaptações musculares permitem que o ganho de massa magra contribua para a diminuição da demanda de ácidos graxos para o fígado, conseqüentemente, agindo com efeito protetor para o desenvolvimento da EH.

O treinamento de força realizado de duas a três vezes por semana é recomendado para adultos com o intuito de propiciar benefícios para a saúde (GARBER et al., 2011). No entanto, estudos que evidenciem o efeito do treinamento de força na redução da gordura no fígado ainda são escassos. Dos nove estudos que utilizaram o treinamento de força isolado, cinco encontraram redução significativa da gordura hepática (BACHI et al., 2013; LEE et al., 2012; DAMOR et al., 2014; ZELBER-SAGI et al., 2014; HALLSWORTH et al., 2011), enquanto quatro estudos não encontraram nenhum efeito significativo sobre a gordura hepática (LEE S et al., 2012; SLENTZ et al., 2011; VAN DER HIJDEN et al., 2010; HICMAN et al., 2013), com discrepâncias nos resultados, provavelmente devido à heterogeneidade dos desenhos do estudo. Essas diferenças podem ter ocorrido em função de alguns protocolos terem sido realizados com populações distintas, com variadas intensidade ou baseadas no treinamento em circuito (HALLSWORTH et al., 2011; HICKMAN, 2013; DAMOR et al., 2014).

Em um contexto geral, estudos que investigaram o efeito do treinamento de força na esteatose hepática possuem resultados divergentes. Alguns estudos mostram diminuição da gordura no fígado após o treinamento de força (BACCHI, 2013), outros não identificaram nenhum benefício (SLENTZ, 2011; VAN DER HEIJDEN, 2010; HICKMAN, 2013). Tais divergências são devido à heterogeneidade dos projetos de pesquisa, o que pode limitar conclusões práticas a partir dos resultados.

Desta forma, a literatura científica, com o objetivo de obter resultados mais efetivos do que os dois tipos de exercícios tradicionais supracitados, tem investigado o treinamento concorrente que é caracterizado pela combinação de dois estímulos distintos, a prática de exercício físico aeróbico e força, na mesma sessão de treinamento, visando agregar os benefícios de ambos os tipos de exercícios (DAVIS et al., 2009; DONNELLY et al., 2009; SCHNEIDER et al., 2007). Este modelo de treinamento tem sido discutido também em âmbito fisiológico, e questiona-se a

possibilidade da interferência dos efeitos que cada tipo de exercício pode exercer um sobre o outro quando agregados em uma mesma sessão.

No entanto, para que não haja interferência nas respostas adaptativas do treinamento concorrente sugere-se que tanto o exercício aeróbio, quanto o exercício de força não sejam realizados com intensidades elevadas, ou seja, entre 95% a 100% do VO_{2max} e entre 8-10 RM, respectivamente. Desta forma, para que estas limitações sejam sanadas, a literatura indica que quando realizado o treinamento concorrente, o exercício aeróbio deve ser mantido a uma intensidade inferior a 90% do VO_{2max} , e o treinamento de força inferior a 6RM, preservando assim as adaptações na potência aeróbia e no ganho de força (DOCHERTY et al., 2000).

O estudo mais expressivo que analisou modelos de treinamento na EH, comparou diretamente o exercício aeróbico (75% VO_{2pico}) com treinamento de força. O mesmo observou a redução significativa na EH (avaliada através da tomografia computadorizada) após 8(oito) meses de treinamento aeróbio, mas não para o treinamento de força em adultos com excesso de peso (SLENTZ et al., 2011). No entanto, as reduções comparáveis entre treinamento aeróbio e treinamento de força têm sido observadas em pacientes com DGNAF com diabetes tipo 2 (BACCHI et al., 2013) e em meninos adolescentes obesos (LEE et al., 2012).

Em um contexto geral, o potencial desse modelo de treinamento já tem sido evidenciado tanto em homens (NADER, 2006) como em crianças e adolescentes que apresentam obesidade, perfil lipídico alterado e síndrome metabólica (ISHIBASHI et al., 2007; DAVIS, 2009; MELO et al., 2011). Alguns trabalhos testaram a hipótese do efeito deste modelo de treinamento na composição corporal, outros já arriscaram analisar o efeito metabólico e fisiológico, no entanto poucos são os estudos que exploram os efeitos do treinamento concorrente nas variáveis imunometabólicas, principalmente quando se refere a crianças e adolescentes obesos.

Em contrapartida, outro modelo de treinamento está sendo investigado visando causar estímulos nas variáveis imunometabólicas. Este modelo de treinamento é denominado Treinamento Intermitente de Alta Intensidade (LEGGATE et al., 2012; ZWETSLOOT et al., 2014) e também está sendo testado em pesquisas científicas, visando propiciar o emagrecimento bem como maiores impactos na resposta inflamatória e metabólica. Outro benefício deste modelo de treinamento é que não se trata de exercícios que perduram por muito tempo, característica importante, tendo em vista que a principal desculpa para a não realização de exercícios é a falta de tempo.

O Treinamento Intermitente de Alta Intensidade contrário aos modelos de treinamento tradicionais e até mesmo do treinamento concorrente é capaz de propiciar um gasto energético maior após o término do treinamento, sendo um fator intrigante a ser investigado. E especula-se que exercícios aeróbios de alta intensidade podem ser prejudiciais para as pessoas com danos no fígado por provocar o aumento do estresse oxidativo (JAMES, 2012), uma vez que os exercícios de alta intensidade aumentam o fluxo sanguíneo para os músculos, enquanto diminui o fluxo sanguíneo para o fígado. Tal fato pode resultar em hipóxia dos hepatócitos e produção excessiva de ROS, e eventualmente causar danos ao fígado.

Aparentemente o exercício físico *per se* já está bem documentado na literatura científica, no entanto, a especificidade do modelo de treinamento é muito importante, principalmente quando objetiva-se tratar populações especiais como a de adolescentes obesos que podem ou não ter outras doenças associadas, tal como a EH.

Finalmente, a prescrição do exercício deve ser individualizada para promover a adesão a longo prazo, o que pode ser facilitado por estratégias comportamentais e cognitivas (BELLENTANI, 2008). Um estilo de vida que consista em dieta balanceada, juntamente com prática de exercício físico é considerado a melhor forma de tratamento da EH, tendo em vista que um fator fundamental para a saúde do fígado é a diminuição da gordura corporal.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral

Investigar o efeito de modelos distintos de exercício físico agudo e crônico na composição corporal, variáveis metabólicas e resposta dos marcadores inflamatórios em adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática.

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Comparar se há diferença entre os efeitos de 20 semanas do treinamento concorrente, aeróbio e grupo controle na composição corporal, variáveis metabólicas e marcadores inflamatórios em adolescentes obesos;
- ✓ Investigar se 20 semanas de treinamento concorrente e aeróbio são capazes de diminuir a prevalência de esteatose hepática em adolescentes obesos;
- ✓ Investigar o efeito agudo do Exercício Intermitente de Alta Intensidade (EIAI) e do Exercício Intermitente de Intensidade Moderada (EIIM) nas variáveis metabólicas e marcadores inflamatórios em adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática;
- ✓ Comparar se há diferença entre o efeito agudo do EIAI e EIIM nas variáveis metabólicas e na resposta dos marcadores inflamatórios em adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática.

4. MATERIAS E MÉTODOS

4.1. *Características dos participantes*

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente-SP, Brasil (número de protocolo 07/2009). O recrutamento dos adolescentes obesos de ambos os gêneros foi realizado por meio de recursos midiáticos divulgados pela imprensa local (jornais, televisão e internet). Os voluntários, que se identificaram como obesos, entraram em contato com os monitores do projeto, que os convidaram a comparecer ao Centro de Estudos e Laboratório de Avaliação e Prescrição de Atividade Motora (CELAPAM), Laboratório da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Presidente Prudente, acompanhado por seus pais ou responsáveis legais para a triagem inicial.

Depois da explicação do estudo, o estado nutricional dos adolescentes foi avaliado e aqueles que se enquadraram nos critérios de inclusão assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, da mesma forma que o seu pai/mãe ou o responsável legal.

Os critérios de inclusão para participar do estudo foram a) ser classificado como obeso de acordo com o índice de massa corporal (IMC), conforme os critérios estabelecidos pelo Cole et al., (2000); b) ter idade entre 11 e 17 anos na data de avaliação; c) não realizar atividade física regular nos três meses anteriores ao estudo; d) ter o termo de consentimento para participar do estudo, assinado pelos pais / responsáveis e pelos voluntários. Os adolescentes com doenças graves ou indicações clínicas que impedissem a prática de exercício físico foram excluídos do estudo.

4.2. *Delineamento do estudo*

Estudo Crônico

Este projeto visou estudar o impacto de modelos de exercício físico na composição corporal, variáveis metabólicas e resposta inflamatória em adolescentes obesos. As análises de

dados foram realizadas por um investigador “cego”. A duração do estudo foi de 20 semanas e as avaliações realizadas foram a de composição corporal, exame de sangue, ultrassom, teste de esforço máximo e teste de repetição máxima (exceto o grupo controle). Todos os voluntários realizaram todas as avaliações pré e pós-intervenção (entre 3 a 5 dias após a última sessão de treino). Nenhum dos grupos recebeu intervenções dietéticas.

Grupos Experimentais da intervenção crônica

Os primeiros voluntários recrutados participaram do estudo crônico composto por três grupos:

Grupo treinamento concorrente: adolescentes obesos de ambos os gêneros que foram submetidos a todas as avaliações e exames propostos no presente projeto. Os mesmos realizaram o treinamento concorrente três vezes por semana, durante um período de 20 semanas.

Grupo treinamento aeróbio: adolescentes obesos de ambos os gêneros que foram submetidos à todas as avaliações e exames propostos no presente projeto. Os mesmos realizaram o treinamento aeróbio três vezes por semana, durante um período de 20 semanas.

Grupo Controle: adolescentes obesos de ambos os gêneros que foram submetidos a todas as avaliações e exames propostos no presente projeto (com exceção o teste de esforço máximo e o de repetição máxima). Os mesmos não realizaram intervenção, o treinamento aeróbio três vezes por semana, durante um período de 20 semanas.

Estudo agudo

Após a intervenção de 20 semanas um novo grupo, com os mesmos critérios de inclusão, foi recrutado. Os voluntários recrutados neste segundo grupo participaram de um estudo agudo, onde estes realizaram dois protocolos de exercício: Intermitente de Alta Intensidade (EIAI) e Intermitente de Intensidade Moderada (HIIM). Este estudo utilizou um design *cross-over* em que

inicialmente os voluntários realizaram uma avaliação de composição corporal e um teste de esforço máximo.

Após as avaliações iniciais, os participantes foram divididos em dois grupos, sendo um deles formado por sujeitos com presença de esteatose hepática (P-EH) e outro com ausência (A-EH). A ordem de realização dos exercícios foi feita de forma randomizada por um investigador “cego”, utilizando-se o Excel. Como apresentado na Figura 1, vinte e quatro adolescentes participaram da triagem inicial, foram qualificados e concordaram em participar. Dezenove adolescentes (13 A-EH e 6 P-EH, em que 7 eram meninas e 12 meninos) completaram todas as avaliações e testes, bem como os dois modelos de exercício (EIAl e EIIM).

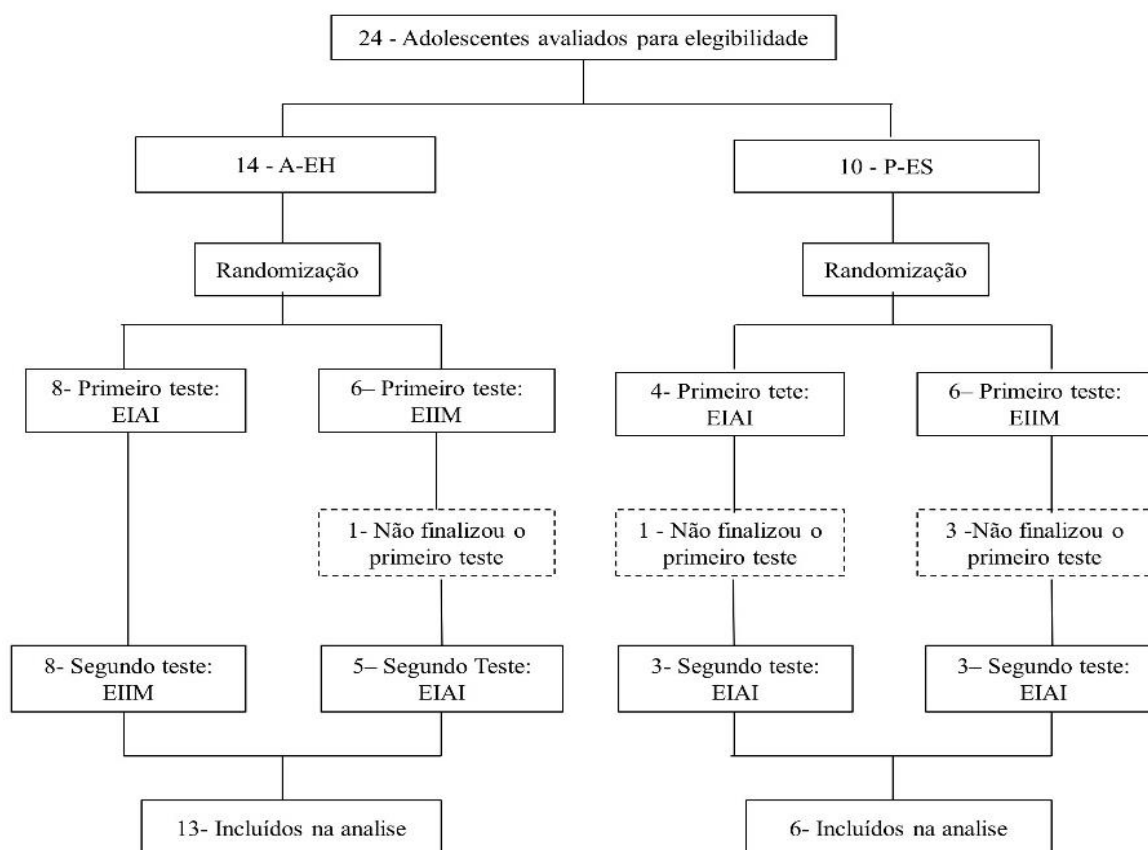


Figura 1. Fluxograma do delineamento e randomização do estudo

Neste grupo as amostras de sangue foram coletadas antes e imediatamente após as sessões de exercício para medições dos marcadores inflamatórios e metabólicos. Entre as sessões de exercício houve um intervalo de uma semana. Os adolescentes tiveram que seguir algumas recomendações antes de serem submetidos a quaisquer protocolos de exercícios, tais como não realizar exercício físico 48 horas antes do teste e estar em jejum por 3 horas antes do exercício.

4.3. Antropometria

A massa corporal foi mensurada utilizando-se uma balança eletrônica (Filizzola PL 150, Filizzola® Ltda, Brasil). A estatura corporal e o comprimento do tronco foram mensurados por meio de um estadiômetro de parede (Sanny®, São Paulo, Brasil). Os comprimentos dos membros inferiores foram calculados pela diferença entre a estatura e pelo comprimento do tronco. A partir da avaliação antropométrica, o pico de velocidade de crescimento (PVC) (MIRWALD et al., 2002) e o IMC foram determinados.

A circunferência de cintura (CC) foi medida na menor circunferência entre a borda superior da crista ilíaca e abaixo da costela, com uma fita inelástica (Sanny®, São Paulo, Brasil), com os sujeitos em pé e respirando normalmente com os braços relaxados ao lado do tronco. O registro da CC foi feito no final de uma expiração normal. Todas as medidas antropométricas foram feitas seguindo as recomendações propostas por Lohman et al., (1988).

4.4. Composição corporal

A composição corporal e distribuição da gordura foram mensuradas utilizando-se o equipamento de DEXA de marca Lunar DPX-NT, General Electric Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido, software versão 4.7. Os variáveis desfechos para ambos os estudos, crônico e agudo, foram o percentual de gordura corporal (%GC), massa total (MT), o percentual de gordura androide (%GA), massa livre de gordura (MCM) (kg) e massa de gordura (MG) (kg).

Todas as medidas foram realizadas em temperatura ambiente com o clima controlado de acordo com o procedimento operacional padrão recomendado pelo fabricante. A reprodutibilidade do %GC, MG, e MCM mensurada utilizando-se o DEXA foram relatadas com o coeficiente de variação (CV) oscilando entre 0,8-1,6% em adultos (BUCHHOLZ et al., 2004; KNAPP et al., 2015). Os dados internos mostraram um CV teste-reteste de 1,48% para medição %GC em n = 12 em mulheres na menopausa (BUONANI, 2013).

4.5. Ultrassonografia

O tecido adiposo intra-abdominal (TAIA) (cm), e o tecido adiposo subcutâneo (TAS) (cm) e o diagnóstico da EH foram mensurados pelo exame de ultrassom do abdômen superior. O TAS foi medido a partir da distância entre a pele e a face externa do músculo reto abdominal, a TAIA foi definida pela distância entre a parede interna da cavidade abdominal e a parede anterior da aorta (SABIR et al., 2001).

Os critérios para os diagnósticos da EH foram realizados de acordo com as seguintes especificações: (i) a ausência do eco normal e (ii) presença da mudança de ecos finos; visualização do diafragma e as fronteiras dos vasos sanguíneos intra-hepático (SAADEH et al., 2002).

Todos os adolescentes foram questionados se realizavam consumo de bebida alcoólica, e caso a resposta fosse sim, com qual frequência. Segundo as respostas todos eles foram isentos da possibilidade de ter EH decorrente do consumo exacerbado de bebida alcoólica.

Os voluntários seguiram a recomendação de jejum por pelo menos 4 horas antes da avaliação. O exame foi realizado pelo mesmo radiologista pré e pós-intenção, utilizando um scanner TOSHIBA Eccocee com um transdutor de 3,7 MHz convexo (Tóquio, Japão). Os dados internos mostraram um CV teste-reteste de 0,01 e 0,10% para medição da TAIA e TAS, respectivamente, em um n = 13 em adolescentes obesos.

4.6. Coleta de sangue

As amostras de sangue em jejum (20 ml) foram coletadas em dois tubos de coleta a vácuo contendo EDTA (5 ml cada) para separação do plasma e dois tubos de coleta a vácuo seco (5 ml cada) para a separação do soro. Após a coleta, os tubos foram centrifugados a 1.008g durante 12 minutos a 4°C. As amostras de plasma e de soro foram armazenadas a -20°C até a data da análise. As amostras de sangue foram coletadas por enfermeiros e as análises bioquímicas foram realizadas em um laboratório da Universidade. Os participantes foram instruídos a se abster da prática de exercícios físicos (exercício ou atividades incomuns) durante 72 horas e manter-se 12 horas de jejum antes do exame.

4.7. Análise Bioquímica

Para os voluntários que realizaram o estudo crônico foram analisadas as variáveis: colesterol total (CT), triacilglicerol (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e glicose. A avaliação foi feita utilizando kits comerciais (Labtest®, São Paulo, Brasil). Os Ácidos graxos não esterificados (NEFA) foram avaliados por um método colorimétrico utilizando-se um kit comercial (Wako Diagnostics, Mountain View, CA 94043 EUA). Todas as análises do perfil lipídico foram realizadas em triplicata, adotando um coeficiente de variação inferior a 10%. As citocinas (IL-6, IL-10 e TNF- α) foram analisadas utilizando Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kits comerciais (affimetrix / eBioscience, Ambriex S / A, São Paulo, Brasil) e o PAI-1 foi analisado usando kit de ensaio R & D Systems (P & D Systems, Abingdon, UK).

Para os voluntários que realizaram o estudo agudo foram analisadas as variáveis: colesterol total (CT), triacilglicerol (TG), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e glicose utilizando-se kits comerciais (Labtest®, São Paulo, Brasil). Os ácidos graxos não esterificados

(NEFA) foram mensurados por um método colorimétrico com um kit comercial (Wako Diagnostics, 1025 Terra Bella Ave, Suite Um Mountain View, CA 94043 EUA). As citocinas (IL6, IL-10 e TNF- α) foram avaliadas utilizando-se kits comerciais ELISA (affimetrix / eBioscience, Ambriex S / A, Rua Traipu, 125, São Paulo - SP 01235-000, Brasil). O *Inibidor do ativador do plasminogênio -1* (PAI-1) foi mensurado utilizando um kit de ensaio de R & D Systems (R & D Systems, Abingdon, Reino Unido), e o cortisol foi avaliado utilizando um kit comercial (Alkor-Bio ©, Rússia, St. Petersburg, EUA).

4.8. Teste de esforço máximo

Os participantes realizaram o teste de esforço máximo em esteira rolante (Inbrasport ATL 2000, com capacidade máxima de 180 kg, 0-26% de inclinação e velocidade de até 24 kmh). Os adolescentes foram instruídos a não realizar exercício físico 24 horas antes e permanecer em jejum por pelo menos 3 horas antes do exame. Todos os participantes foram avaliados no período da tarde. Antes do teste, os adolescentes realizaram aquecimento de 5 minutos a uma velocidade de 5 km/h.

O teste iniciou-se com uma velocidade de 3,5 km / h com inclinação de 1%. A cada minuto, houve incremento de 0,5 km/h na velocidade (BENTLEY et al., 2007). Durante todo o teste a frequência cardíaca dos participantes foi monitorada continuamente e a pressão arterial foi aferida antes e após o teste. Através do teste de esforço máximo, o VO_{2max} e frequência cardíaca pico foram estabelecidos e utilizados para projetar as intensidades individuais de treinamento aeróbio para cada adolescente.

4.9. Avaliação da força muscular

Os adolescentes realizaram o teste de 10 repetições máximas (10RM) (BAESHLE et al., 1992). Leg press (ângulo de 45 graus), supino (supino), remada baixa (sentado, sem encosto) e

rosca direta (em pé) foram usados para avaliar a força corporal nos dois grandes grupos musculares superiores e inferiores (Ipiranga, Presidente Prudente, Brasil). Tais procedimentos foram utilizados para prescrição dos exercícios de força.

4.10. Intervenção

4.10.1. Intervenção Crônica

4.10.1.1. Controle

Os adolescentes foram orientados a não alterar a alimentação habitual ou comportamento de atividade física durante 20 semanas.

4.10.1.2. Treinamento aeróbio

O treinamento aeróbio consistiu em corrida e caminhada e foi realizado três vezes por semana, com duração de 50 minutos cada sessão. Durante as duas primeiras semanas de intervenção, os adolescentes começaram o Estágio 1, que continha exercícios de intensidade moderada (13 e 14 da escala de Borg, com uma escala de 6-20), já as fases seguintes ao treinamento permaneceram com intensidades que variaram entre 65% e 85% de VO_{2max} . A intensidade do esforço aumentou progressivamente até o Estágio 6 de tal modo que os participantes permaneceram na zona aeróbia de treinamento durante todo o protocolo (Tabela 1).

Tabela 1. Intensidade do treinamento aeróbio

| | Nº de semanas | Intensidade |
|------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Estágio 1 | 2 | 13 a 14 da escala de Borg |
| Estágio 2 | 2 | 65% do VO_{2max} |
| Estágio 3 | 4 | 70% do VO_{2max} |
| Estágio 4 | 4 | 75% do VO_{2max} |
| Estágio 5 | 4 | 80% do VO_{2max} |
| Estágio 6 | 4 | 85% do VO_{2max} |

4.10.1.3. *Treinamento concorrente*

O treinamento concorrente foi realizado três vezes por semana, com duração de 60 minutos cada sessão, sendo que 50% do tempo consistiram na prática do treinamento de força, e os outros 50% no treinamento aeróbio (idêntico ao protocolo de treinamento aeróbio, mas com apenas 30 minutos de duração) (FAIGENBAUN et al., 2009).

Semelhante ao grupo de treinamento aeróbico, o treinamento de força começou no Estágio 1 com cargas mínimas, e aumentou a intensidade para 55% do RM após as duas primeiras semanas de intervenção (Estágio 1). A intensidade foi aumentada progressivamente a cada quatro semanas com a intensidade final a 75% do RM (Tabela 2).

Tabela 2 Intensidade do treinamento de força

| | N° de semanas | Intensidade | N° de série (s) | Repetições/ Série |
|------------------|----------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|
| Estágio 1 | 2 | Cargas mínimas | 1 | 20 |
| Estágio 2 | 2 | 55% RM | 1 | 20 |
| Estágio 3 | 4 | 60% RM | 1 | 20 |
| Estágio 4 | 4 | 65% RM | 1 | 20 |
| Estágio 5 | 2 | 70% RM | 2 | 10 |
| | 2 | | 2 | 12 |
| | 2 | | 2 | 12 |
| Estágio 6 | 2 | 75% RM | 2 | 12 |
| | 2 | | 2 | 15 |

A rotina de exercícios de força foi realizada sob a forma de treinamento em circuito, na seguinte ordem leg press 45°, remada baixa, supino horizontal, agachamento rack, puxada vertical alta na frente, flexora, rosca direta, voador, tríceps testa, extensora, abdominal e extensão de tronco deitado.

4.10.1.4. Equiparação de carga de trabalho entre o treinamento concorrente e aeróbio

Para que as cargas de trabalho totais fossem comparáveis para os grupos de treinamento concorrente e aeróbio, foram projetados os protocolos de exercícios pelo método de cálculo do impulso de treinamento (TRIMP), método de equiparação das cargas de treinamento que avalia o volume e a intensidade da sessão por escores específicos em cada momento do treinamento (FOSTER C et al., 2001).

Por meio de estudos anteriores com treinamento concorrente em adolescentes obesos, houve a quantificação do TRIMP total equivalente ao treinamento concorrente, e por meio desta mensuração, realizou-se a equiparação de cargas entre os modelos de treino. Para a quantificação do TRIMP total do treinamento concorrente foi necessária a quantificação dos TRIMPS de cada modelo que compôs este treinamento concorrente, ou seja, aeróbio e resistido isoladamente, e posteriormente somou-se as unidades arbitrárias encontradas em cada treino.

O TRIMP do treinamento resistido foi mensurado por meio da multiplicação dos valores de frequência cardíaca média ao longo do treino ($FC_{\text{resistido}}$) pelo tempo total (tempo de execução do treino) ($T_{\text{resistido}}$), em minutos, como expresso na fórmula a seguir: ($TRIMP_{\text{resistido}} = FC_{\text{resistido}} * T_{\text{resistido}}$).

Para a quantificação do TRIMP do treinamento aeróbio realizou-se a multiplicação entre a frequência cardíaca média ao longo do treino ($FC_{\text{aeróbio}}$) e a distância (distância percorrida ao longo da caminhada/corrida), em centímetros, ($Dist_{\text{aeróbio}}$) como elucidado a seguir: ($TRIMP_{\text{aeróbio}} = FC_{\text{aeróbio}} * Dist_{\text{aeróbio}}$). Para a obtenção do TRIMP total referente ao treino concorrente somou-se o $TRIMP_{\text{resistido}}$ ao $TRIMP_{\text{aeróbio}}$.

Desta forma o treinamento aeróbio teve o mesmo TRIMP total que o treinamento concorrente, conseqüentemente ambos os treinos obtiveram a mesma intensidade.

4.10.2. Intervenção Aguda

Os participantes foram submetidos a uma sessão de EIAI e EIIM. Estas sessões foram realizadas de forma aleatória e com um intervalo de uma semana entre as sessões. Antes da sessão de treinamento os adolescentes realizaram um aquecimento com duração de 5 min a uma velocidade de 5 km/h. Todos os participantes realizaram ambos os testes (EIIM e EIAI). As amostras de sangue foram coletadas antes e imediatamente após o exercício. Todos os participantes realizaram os esforços no período da tarde.

Exercício Intermitente de Intensidade Moderada (EIIM) e Exercício Intermitente de Alta Intensidade (EIAI)

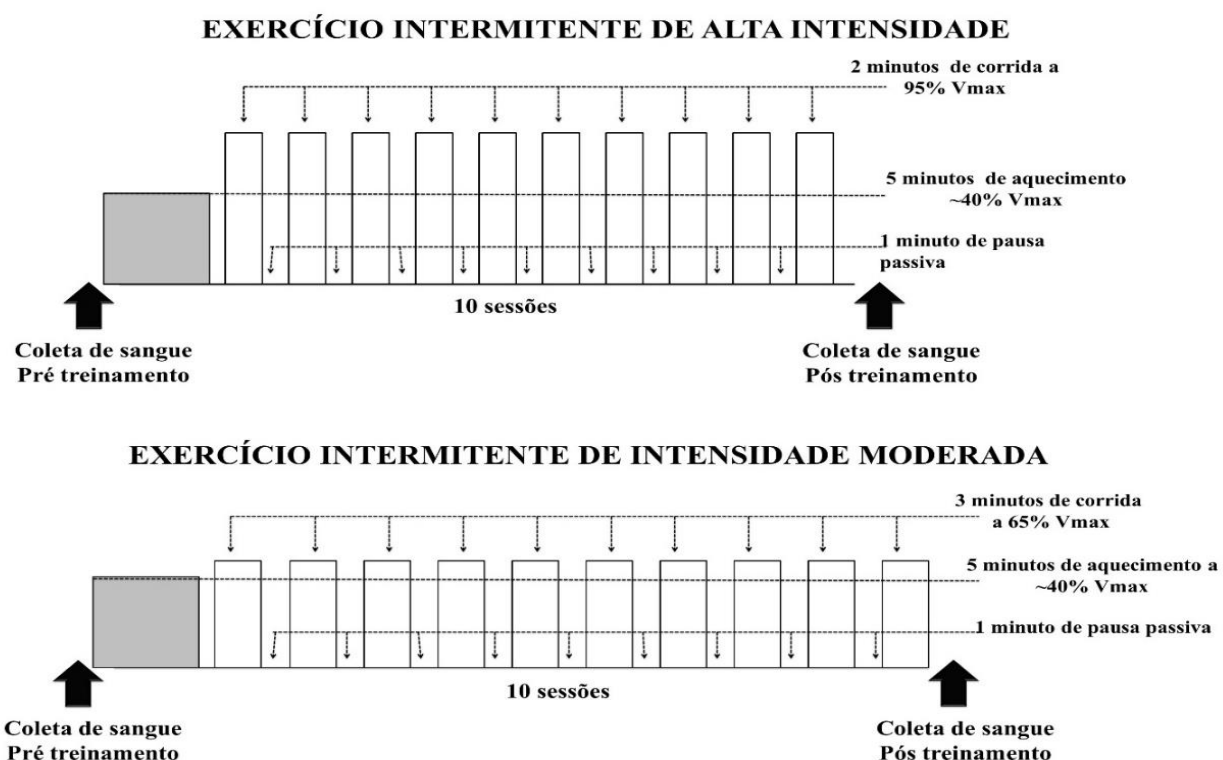


Figura 2. Representação esquemática das duas prescrições de exercício agudo.

O protocolo do EIIM consistiu de corrida ou caminhada por 3 minutos consecutivos a 65% da velocidade máxima, com pausa passiva de 1 minuto entre as séries (cada sessão de exercício

consistiu de dez séries). A sessão de treino durou um total de 39 minutos e teve um volume médio de 3,0 km.

O protocolo do EIAI consistiu de corrida, com duração de 2 minutos a 95% da velocidade máxima, com pausa passiva de 1 minuto entre as séries (cada sessão de exercício consistiu de dez séries). A sessão de treino durou um total de 29 minutos e teve um volume médio de 2,9 km. Estas sessões de exercícios foram planejadas para resultar em carga de trabalho global similar. Antes e após cada período de exercício, a frequência cardíaca foi mensurada, bem como a escala subjetiva de esforço (Borg). A representação esquemática das sessões de treino está representada na Figura 2.

4.11. Análise estatística

No estudo crônico, os dados descritivos são apresentados como médias e desvio padrão. Foi realizado o cálculo do poder amostral para a concepção deste estudo, e com base na observação do estudo anterior com adolescentes obesos que realizaram treinamento concorrente durante 16 semanas obteve-se como resultado a redução de $3,4\% \pm 2,8\%$ do %GC (MONTEIRO, et al., 2013). A hipótese principal era que a redução no %GC no grupo de treinamento concorrente de adolescentes obesos após 20 semanas de treinamento seria estatisticamente significativa em comparação com o grupo controle avaliado no mesmo período de tempo, com um poder (1-tipo de erro II) de 0,80 e um erro tipo I de 0,05 (bicaudal projeto usando o teste t-independente). Usando software PS (ver 3.1.2, Dupont and Plummer, <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/PowerSampleSize>), estimou-se que seriam necessários 12 indivíduos por grupo. Considerando uma taxa de abandono de 25-40%, recrutou-se um número superior de sujeitos.

Realizou-se a análise do estudo crônico com os sujeitos dos três grupos (concorrente, aeróbio e controle), independentemente se eles completaram o treinamento. Além disso,

compararam-se os efeitos do treinamento concorrente com o treinamento aeróbico. A análise de variância One-way (ANOVA) com a análise Tukey's post hoc foi aplicada para comparar as mudanças de 20 semanas na composição corporal, variáveis lipídicas e marcadores inflamatórios.

Foi calculada a prevalência de EH pré e pós-intervenção. Em seguida a amostra foi dividida em quatro grupos, de acordo com a alteração no diagnóstico da EH após a intervenção:

Grupo 1- Deixou de ter EH;

Grupo 2- Manteve-se sem EH;

Grupo 3- Manteve-se com EH

Grupo 4- Passou a ter EH.

Para as análises exploratórias, as alterações após 20 semanas na composição corporal e no perfil metabólico foram ajustadas por sexo, o PVC, tipo de treinamento, e EH por meio de análise de regressão múltipla. As análises estatísticas foram conduzidas usando SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc. Chicago. IL).

Para a análise estatística do estudo agudo a amostra foi dividida em dois grupos: P-EH e A-EH. Depois disso as médias e desvios padrão foram calculados para cada ponto de observação. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para confirmar a normalidade. Para estabelecer a característica da amostra de acordo com A-EH e P-EH, foi realizado o teste t independente. A análise de medidas repetidas foi utilizada para comparar a protocolos de exercícios de acordo com os efeitos do tempo (pré e pós) e intensidade (EIAI e EIIM). Esta análise estatística foi realizada usando SPSS versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

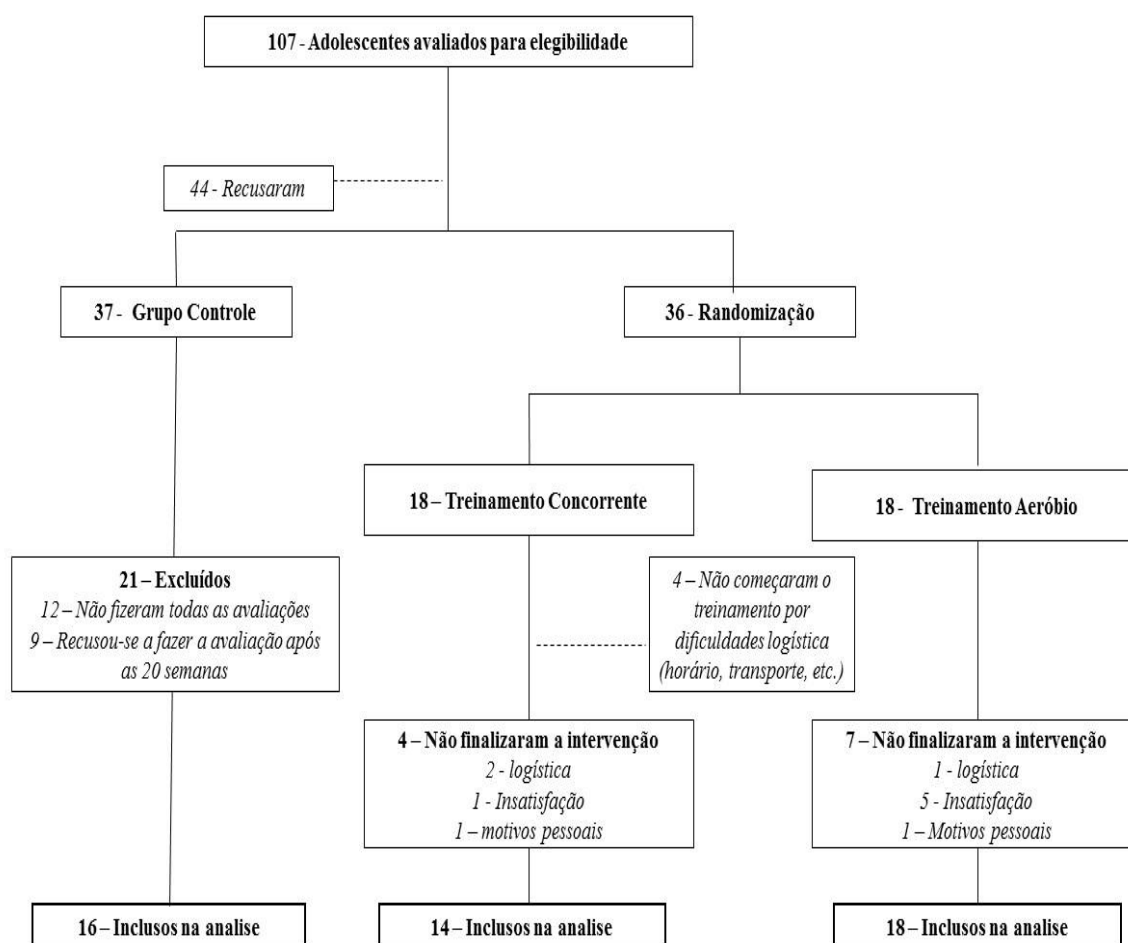
Para todas as análises o nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. Foi realizada uma análise de poder amostral para a concepção deste estudo, baseada nas observações em um estudo com obesos jovens (homens e mulheres) que realizaram o exercício agudo que resultou em uma redução de IL-6 de $3,5 \pm 2,5$ (Christiansen et al., 2013). A análise foi realizada utilizando

software PS (ver 3.1.2, Dupont e Plummer, <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/PowerSampleSize>) e estimou-se que 9 indivíduos foram requeridos por protocolo de exercício. A hipótese era que a diferença seria estatisticamente significativa quando comparados os protocolos de exercícios, com um poder (1-tipo de erro II) de 0,80 e um tipo I erro de 0,05. Assim, no presente estudo, o grupo EIAI e EIIM foi composto por 19 indivíduos com prevalência de EH de 31,5%.

5. RESULTADOS

O recrutamento dos voluntários que realizaram o treinamento crônico foi feito em duas sessões de recrutamentos em outubro de 2013 e março de 2014. Após a triagem inicial, os participantes qualificados foram divididos em três grupos diferentes (controle, treinamento concorrente, e treinamento aeróbico, com os grupos de exercício distribuídos aleatoriamente). A randomização foi feita considerando sexo e idade.

Figura 3. Diagrama de fluxo dos grupos controle, treinamento aeróbico e concorrente.



Como mostrado na **Figura 3**, 107 adolescentes participaram da triagem inicial, 73 foram qualificados e concordaram em participar do estudo. No grupo controle, 16 adolescentes

realizaram as avaliações iniciais, e este número se manteve após 20 semanas de acompanhamento. No grupo concorrente, quatro adolescentes não começaram as sessões de treinamento devido a razões logísticas. Assim, as análises finais foram realizadas em 48 adolescentes (16 controle, 14 concorrente e 18 aeróbio).

No início do estudo, a idade, e as variáveis de composição corporal, com exceção a MG, foram semelhantes entre os três grupos. Nos dois grupos de exercício, 11 adolescentes do treinamento aeróbio e 10 do treinamento concorrente concluíram com êxito as sessões de intervenção destinadas, respectivamente. No entanto, a análise Intensão de Tratar (ITT) foi realizada em toda a corte.

O grupo controle, que não realizou nenhuma intervenção, após 20 semanas, aumentou a massa total, IMC, MG, MCM, bem como as concentrações de triacilglicerol e VLDL. Já as concentrações do colesterol total, HDL, IL-10 e PAI-1 diminuíram (**Tabela 3**).

O grupo que realizou o treinamento aeróbio diminuiu a MT, %GC, MG, %GC, CC, TAIA, CT, TG, LDL, VLDL e PAI-1, após 20 semanas. A única variável que aumentou neste grupo foi a MCM (**Tabela 4**).

O grupo que realizou o treinamento concorrente diminuiu o IMC, %GC, MG, %GC e as concentrações de CT, TG, LDL, VLDL, NEFA e PAI-1. Assim como no grupo que realizou o treinamento aeróbio, apenas a MCM aumentou nestes voluntários que realizaram o treinamento concorrente (**Tabela 5**). Como principais resultados obteve-se que ambos os grupos de treinamento físico mudaram significativamente o %GC em comparação com o grupo controle ($p = 0,042$). Mais especificamente, após 20 semanas, enquanto o grupo controle não alterou a %GC ($0,16 \pm 1,67\%$, $p = 0,71$). O treinamento concorrente e o aeróbio resultaram em reduções significativas no %GC

($-2,85 \pm 3,05\%$, $p = 0,004$; e $-3,59 \pm 2,32\%$ ($p = 0,0001$), respectivamente. Curiosamente, não houve diferença entre os dois grupos de treinamento nessa variável (**Figura 4**).

Tabela 3. Composição Corporal, perfil lipídico e marcadores inflamatórios pré e pós 20 semanas expressos em média (desvio padrão) em adolescentes obesos do grupo controle

| | Pré | Pós | t | valor - p |
|--|-------------------|-------------------|----------|------------------|
| | Média (DP) | Média (DP) | | |
| MT (kg) | 77,6 (16,9) | 80,2 (17,0) | -3,455 | 0,004 |
| IMC (kg/m²) | 30,9 (3,4) | 32,0 (34,4) | -3,453 | 0,004 |
| Composição Corporal | | | | |
| GC (%) | 47,7 (3,5) | 47,9 (3,9) | -0,375 | 0,713 |
| MG (kg) | 36,9 (7,4) | 38,1 (6,8) | -2,993 | 0,009 |
| MCM (kg) | 37,8 (9,3) | 39,5 (10,9) | -2,495 | 0,025 |
| GA (%) | 55,5 (2,8) | 55,9 (2,5) | -0,239 | 0,814 |
| CC (cm) | 93,0 (9,3) | 95,5 (11,8) | -0,892 | 0,386 |
| TAIA (cm) | 3,5 (1,1) | 3,58 (1,0) | -0,517 | 0,614 |
| TAS (cm) | 3,1 (0,6) | 2,9 (0,5) | 1,836 | 0,089 |
| Lipídios | | | | |
| CT (mg/dL) | 153,5 (25,6) | 132,1 (34,0) | 2,603 | 0,026 |
| TG (mg/dL) | 119,0 (36,3) | 154,3 (48,6) | -2,564 | 0,028 |
| HDL (mg/dL) | 43,8 (8,0) | 39,4 (7,1) | 3,032 | 0,016 |
| LDL (mg/dL) | 85,1 (23,5) | 69,0 (29,6) | 2,107 | 0,061 |
| VLDL (mg/dL) | 23,7 (7,9) | 30,8 (9,7) | -2,539 | 0,029 |
| NEFA (mg/dL) | 0,97 (0,1) | 1,0 (0,1) | -0,702 | 0,500 |
| Marcadores Inflamatórios | | | | |
| IL-6 (pg/dL) | 2,8 (1,0) | 2,6 (1,0) | 0,613 | 0,553 |
| IL-10 (pg/dL) | 11,5 (3,4) | 7,9 (4,2) | 2,534 | 0,030 |
| TNF-α (pg/dL) | 13,5 (7,9) | 14,3 (7,5) | -0,463 | 0,653 |
| PAI-1 (μg/dL) | 10,3 (2,8) | 6,2 (3,9) | 2,545 | 0,029 |

DP= Desvio Padrão; MT= Massa total; IMC= Índice de Massa Corporal; GC= Gordura Corporal; MG= Massa Gordura; MCM= Massa Corporal Magra; GA= Gordura corporal androide; CC= Circunferência de Cintura; TAIA= Tecido adiposo intra-abdominal; TAS= Tecido adiposo subcutâneo; CT= Colesterol Total; TG= Triacilglicerol; HDL= Lipoproteína de alta densidade; LDL= Lipoproteína de baixa densidade; VLDL= Lipoproteína de muito baixa densidade; NEFA= Ácidos graxos não esterificados; valor- $p < 0,05$.

Tabela 4. Composição Corporal, perfil lipídico e marcadores inflamatórios pré e pós intervenção expressos em média (desvio padrão) em adolescentes obesos submetidos ao treinamento aeróbio.

| | Pré | Pós | t | valor – p |
|--|-------------------|-------------------|----------|------------------|
| | Média (DP) | Média (DP) | | |
| <i>MT (kg)</i> | 74,0 (12,1) | 73,0 (11,4) | 5,329 | 0,000 |
| <i>IMC (kg/m²)</i> | 30,1 (2,9) | 28,7 (3,0) | 1,470 | 0,160 |
| Composição Corporal | | | | |
| <i>GC (%)</i> | 46,7 (3,2) | 43,1 (3,7) | 6,559 | 0,000 |
| <i>MG (kg)</i> | 34,7 (7,0) | 31,6 (6,5) | 5,679 | 0,000 |
| <i>MCM (kg)</i> | 36,9 (5,5) | 38,8 (5,6) | -4,282 | 0,001 |
| <i>GA (%)</i> | 53,8 (4,1) | 49,8 (4,4) | 4,850 | 0,000 |
| <i>CC (cm)</i> | 89,7 (5,8) | 85,5 (6,0) | 4,101 | 0,001 |
| <i>TAIA (cm)</i> | 3,3 (0,9) | 2,5 (0,9) | 3,014 | 0,009 |
| <i>TAS (cm)</i> | 2,7 (0,6) | 2,5 (0,7) | 1,946 | 0,072 |
| Lipídios | | | | |
| <i>CT (mg/dL)</i> | 140,3 (28,7) | 112,5 (25,2) | 5,127 | 0,000 |
| <i>TG (mg/dL)</i> | 153,4 (29,7) | 121,2 (34,8) | 3,860 | 0,002 |
| <i>HDL (mg/dL)</i> | 34,8 (3,7) | 35,9 (6,6) | -0,702 | 0,494 |
| <i>LDL (mg/dL)</i> | 76,4 (29,3) | 53,2 (26,1) | 4,599 | 0,000 |
| <i>VLDL (mg/dL)</i> | 30,6 (5,9) | 24,2 (6,9) | 3,860 | 0,002 |
| <i>NEFA (mg/dL)</i> | 1,0 (0,12) | 0,9 (0,07) | 1,833 | 0,090 |
| Marcadores Inflamatórios | | | | |
| <i>IL-6 (pg/dL)</i> | 4,4 (2,5) | 3,5 (1,8) | 1,705 | 0,116 |
| <i>IL-10 (pg/dL)</i> | 23,0 (38,7) | 32,8 (42,8) | -1,681 | 0,115 |
| <i>TNF-α (pg/dL)</i> | 24,5 (16,4) | 20,7 (13,6) | 1,154 | 0,268 |
| <i>PAI-1 (μg/dL)</i> | 6,1 (4,5) | 1,8 (2,4) | 3,485 | 0,003 |

DP= Desvio Padrão; MT= Massa total; IMC= Índice de Massa Corporal; GC= Gordura Corporal; MG= Massa Gorda; MCM= Massa Corporal Magra; GA= Gordura corporal androide; CC= Circunferência de Cintura; TAIA= Tecido adiposo intra-abdominal; TAS= Tecido adiposo subcutâneo; CT= Colesterol Total; TG= Triacilglicerol; HDL= Lipoproteína de alta densidade; LDL= Lipoproteína de baixa densidade; VLDL= Lipoproteína de muito baixa densidade; NEFA= Ácidos graxos não esterificados; valor - $p < 0,05$.

Tabela 5. Composição Corporal, perfil lipídico e marcadores inflamatórios pré e pós intervenção expressos em média (desvio padrão) em adolescentes obesos submetidos ao treinamento concorrente.

| | Pré | Pós | t | valor – p |
|--|-------------------|-------------------|----------|------------------|
| | Média (DP) | Média (DP) | | |
| <i>MT (kg)</i> | 86,6 (12,9) | 86,4 (11,3) | 0,207 | 0,839 |
| <i>IMC (kg/m²)</i> | 33,1 (4,7) | 32,3 (4,4) | 2,514 | 0,026 |
| Composição Corporal | | | | |
| <i>GC (%)</i> | 48,0 (3,8) | 45,2 (4,5) | 3,488 | 0,004 |
| <i>MG (kg)</i> | 42,0 (9,7) | 39,4 (8,7) | 2,251 | 0,042 |
| <i>MCM (kg)</i> | 42,0 (4,0) | 44,4 (3,9) | -4,826 | 0,000 |
| <i>GA (%)</i> | 56,0 (2,7) | 52,5 (3,3) | 4,247 | 0,001 |
| <i>CC (cm)</i> | 97,2 (10,6) | 93,5 (7,5) | 1,497 | 0,158 |
| <i>TAIA (cm)</i> | 4,1 (1,7) | 4,0 (1,6) | 0,246 | 0,809 |
| <i>TAS (cm)</i> | 2,91 (0,9) | 3,0 (0,6) | -0,782 | 0,448 |
| Lipídios | | | | |
| <i>CT (mg/dL)</i> | 150,6 (54,9) | 110,4 (19,6) | 2,757 | 0,017 |
| <i>TG (mg/dL)</i> | 144,0 (36,4) | 117,3 (27,1) | 2,791 | 0,016 |
| <i>HDL (mg/dL)</i> | 37,3 (2,8) | 42,1 (13,5) | -1,066 | 0,314 |
| <i>LDL (mg/dL)</i> | 71,8 (16,9) | 40,8 (21,8) | 5,574 | 0,001 |
| <i>VLDL (mg/dL)</i> | 28,8 (7,2) | 23,4 (5,4) | 2,791 | 0,016 |
| <i>NEFA (mg/dL)</i> | 1,0 (0,07) | 0,9 (0,09) | 2,705 | 0,022 |
| Marcadores Inflamatórios | | | | |
| <i>IL-6 (pg/dL)</i> | 3,2 (1,7) | 2,7 (0,97) | 1,443 | 0,180 |
| <i>IL-10 (pg/dL)</i> | 12,2 (11,6) | 16,9 (20,7) | -1,053 | 0,315 |
| <i>TNF-α (pg/dL)</i> | 46,7 (116,0) | 50,8 (127,1) | -0,963 | 0,356 |
| <i>PAI-1 (μg/dL)</i> | 6,9 (5,06) | 2,8 (4,0) | 3,328 | 0,007 |

DP= Desvio Padrão; MT= Massa total; IMC= Índice de Massa Corporal; GC= Gordura Corporal; MG= Massa Gordura; MCM= Massa Corporal Magra; GA= Gordura corporal androide; CC= Circunferência de Cintura; TAIA= Tecido adiposo intra-abdominal; TAS= Tecido adiposo subcutâneo; CT= Colesterol Total; TG= Triacilglicerol; HDL= Lipoproteína de alta densidade; LDL= Lipoproteína de baixa densidade; VLDL= Lipoproteína de muito baixa densidade; NEFA= Ácidos graxos não esterificados; valor - $p < 0,05$.

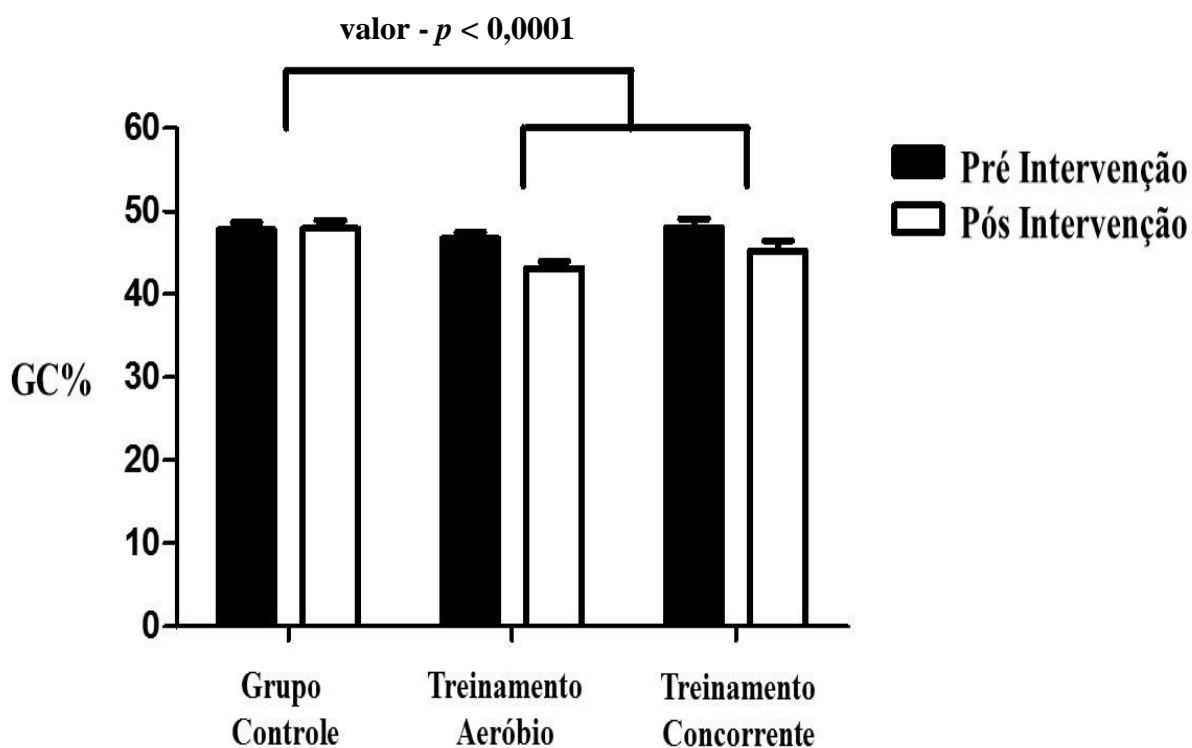


Figura 4. Efeito do treinamento no percentual de gordura corporal após 20 semanas de intervenção em adolescentes obesos.

Na Tabela 6 destacam-se as diferenças entre os deltas dos três grupos (controle, concorrente e aeróbio). De acordo com os resultados, para as variáveis de composição corporal, houve diferença entre os grupos para a MT, IMC, %GC, MG, %GA, CC e TAIA.

Quando comparados os deltas das variáveis do perfil lipídico, apenas o TG e o VLDL foram diferentes entre os três grupos (**Tabela 7**). Alguns marcadores inflamatórios (IL-6, IL-10, TNF- α e PAI-1) também foram analisados. No entanto, não ocorreram alterações nos dados pré e pós-intervenção, bem como não houve diferença entre os três grupos (**Tabela 8**).

Tabela 6. Diferença entre os deltas das variáveis de composição corporal: grupo treinamento concorrente, aeróbio e controle.

| | Controle | Treinamento | Treinamento | F | valor - p |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------|--------------|
| | Δ Média (DP) | Aeróbio Δ Média (DP) | Concorrente Δ Média (DP) | | |
| MT (kg) | 2,6 (3,0) | -1,0 (3,0) | -0,2 (3,9) | 5,524 | 0,007 |
| IMC (kg/m²) | 1,0 (1,2) | -1,4 (1,1) | -0,8 (1,2) | 19,764 | 0,000 |
| GC (%) | 0,1 (1,6) | -3,5 (2,3) | -2,8 (3,0) | 11,422 | 0,000 |
| MG (kg) | 1,5 (2,1) | -3,1 (2,3) | -2,6 (4,3) | 12,033 | 0,000 |
| MCM (kg) | 1,7 (2,7) | 1,8 (1,9) | 2,3 (1,8) | 0,351 | 0,706 |
| GA (%) | 0,1 (2,5) | -3,9 (3,4) | -3,5 (3,0) | 8,800 | 0,001 |
| CC (cm) | 1,5 (7,0) | -4,2 (4,3) | -3,7 (9,4) | 3,410 | 0,042 |
| TAIA (cm) | 0,8 (0,6) | -0,7 (0,9) | -0,06 (0,9) | 3,658 | 0,035 |
| TAS (cm) | -0,2 (0,5) | 0,1 (0,5) | -0,2 (0,4) | 2,319 | 0,111 |

DP= Desvio Padrão; MT= Massa total; IMC= Índice de Massa Corporal; GC= Gordura Corporal; MG= Massa Gorda; MCM= Massa Corporal Magra; GA= Gordura corporal androide; CC= Circunferência de Cintura; TAIA= Tecido adiposo intra-abdominal; TAS= Tecido adiposo subcutâneo; valor - $p < 0,05$.

Tabela 7. Diferença entre os deltas das variáveis do perfil lipídico: grupos treinamento concorrente, aeróbio e controle.

| | Controle | Treinamento | Treinamento | F | valor - p |
|---------------------|---------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------|--------------|
| | Δ Média (DP) | Aeróbio Δ Média (DP) | Concorrente Δ Média (DP) | | |
| CT (mg/dL) | -21,4 (27,2) | -27,8 (21,6) | -40,2 (52,5) | 0,870 | 0,427 |
| TG (mg/dL) | 35,2 (45,5) | -32,2 (33,4) | -26,6 (34,4) | 12,115 | 0,000 |
| HDL (mg/dL) | -4,4 (4,4) | 1,0 (5,9) | 4,8 (14,3) | 2,561 | 0,093 |
| LDL (mg/dL) | -16,1 (25,4) | -23,1 (19,4) | -31,0 (21,4) | 1,194 | 0,316 |
| VLDL (mg/dL) | 7,1 (9,3) | -6,4 (6,8) | -5,3 (6,8) | 12,059 | 0,000 |
| NEFA (mg/dL) | 0,04 (0,1) | -0,07 (0,1) | -0,08 (0,1) | 2,262 | 0,121 |

DP= Desvio Padrão; CT= Colesterol Total; TG= Triacilglicerol; HDL= Lipoproteína de alta densidade; LDL= Lipoproteína de baixa densidade; VLDL= Lipoproteína de muito baixa densidade; NEFA= Ácidos graxos não esterificados; valor- $p < 0,05$.

Tabela 8. Diferença entre os deltas dos marcadores inflamatórios: grupo treinamento concorrente, aeróbio e controle.

| | Controle | Treinamento Aeróbio | Treinamento Concorrente | F | valor - p |
|--------------------------------------|---------------------|------------------------|----------------------------|-------|-----------|
| | Δ Média (DP) | Δ Média (DP) | Δ Média (DP) | | |
| <i>IL-6 (pg/dL)</i> | -0,2 (1,1) | -0,8 (1,6) | -0,5 (1,1) | 0,556 | 0,579 |
| <i>IL-10 (pg/dL)</i> | -3,5 (4,6) | 19,1 (46,5) | 4,6 (15,1) | 1,844 | 0,174 |
| <i>TNFα(pg/dL)</i> | 0,8 (6,12) | -3,8 (12,9) | 1,8 (12,2) | 0,936 | 0,402 |
| <i>PAI-1(μg/dL)</i> | -4,1 (5,4) | -4,2 (4,8) | -4,0 (4,2) | 0,003 | 0,997 |

DP=Desvio Padrão; valor - $p < 0,05$.

A prevalência da EH pré-intervenção é superior no grupo que realizou o treinamento concorrente (50%), já no grupo aeróbio e controle a prevalência é inferior, 33,3% e 21,4%, respectivamente. No entanto, quando analisados a prevalência da EH pós-intervenção em todos os grupos é possível observar que aumentou no grupo concorrente e controle e diminuiu no grupo aeróbio (**Figura 5**).

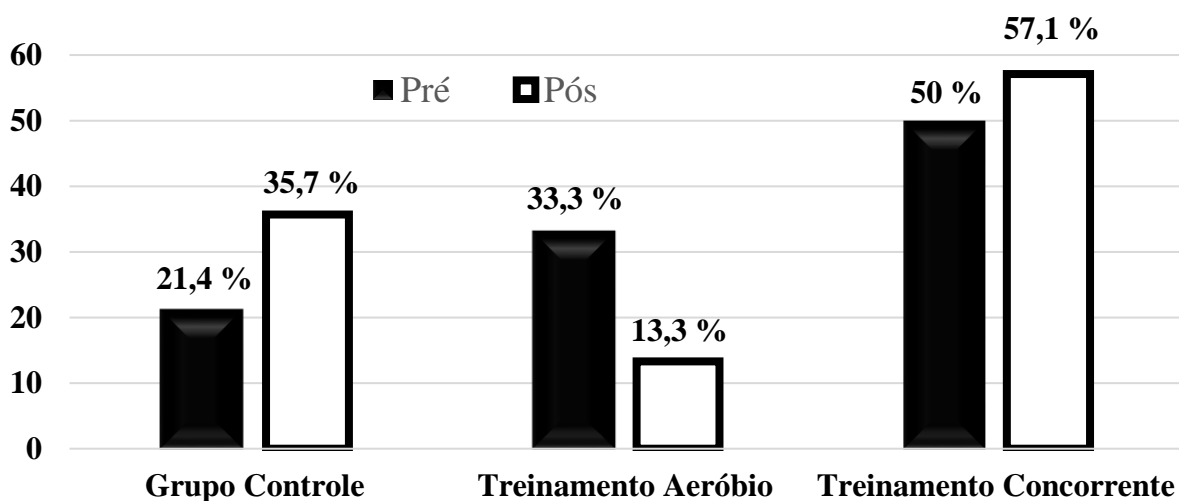


Figura 5. Prevalência de esteatose hepática pré e pós 20 semanas.

Para verificar com exatidão o comportamento do efeito dos modelos de treinamento analisou-se a prevalência de adolescentes de cada grupo que deixaram de ter EH, os que não tinham e continuaram não tendo, os que tinham e continuaram tendo e os que não tinham e passaram a ter (Figura 6).

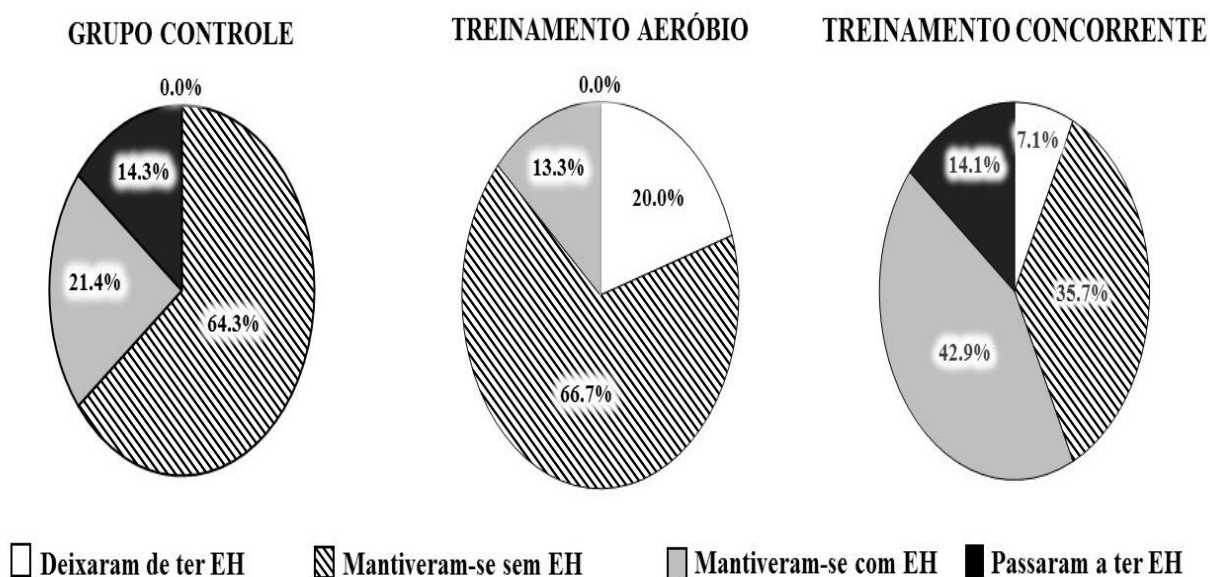


Figura 6. Efeito de 20 semanas de intervenção na prevalência da esteatose hepática.

Para explorar quais os parâmetros foram capazes de afetar as mudanças individuais no %GC e outros parâmetros do perfil metabólico (variáveis dependentes) foram incluídos sexo, idade, IMC, PVC, a presença ou ausência (1/0) de EH, a TAIA pré-intervenção, e o tipo de treinamento realizado como fatores potenciais independentes. Desta forma, a análise de regressão múltipla revelou que apenas o tipo de treinamento realizado de forma independente influenciou na alteração do %GC após 20 semanas. Além disso, o diagnóstico de EH e os valores de TAIA pré-intervenção foram preditores independentes de mudanças na EH, no tipo de treinamento, bem como a VLDL influenciou de forma independente nas mudanças das concentrações do VLDL (Tabela 9).

Tabela 9. Resumo das associações independentes entre os tipos de treinamento, características iniciais e as mudanças da composição corporal e perfis metabólicos por análise de regressão múltipla.

| Alterações (pós intervenção) /preditores | Coeficiente não padronizado | | R ² ajustado | t | Coeficientes padronizados | |
|---|--------------------------------|----------------|----------------------------|--------|------------------------------|----------|
| | β | Erro Padrão | | | Beta | valor -p |
| % Gordura Corporal | | | | | | |
| <i>Tipo de treinamento</i> ¹ | -1,825 | 0,442 | 0,267 | -4,129 | -0,53 | <0,001 |
| <i>Constante</i> | -0,180 | 0,597 | - | 0,301 | - | 0,765 |
| Esteatose Hepática (EH)² | | | | | | |
| <i>EH Pré intervenção</i> | -0,507 | 0,127 | 0,185 | -3,999 | -0,560 | <0,001 |
| <i>TAIA Pré intervenção</i> ³ | 0,107 | 0,046 | 0,265 | 2,336 | 0,327 | 0,025 |
| <i>Constante</i> | -0,215 | 0,069 | - | -1,274 | - | 0,210 |
| VLDL⁴ | | | | | | |
| <i>Tipo de treinamento</i> | -5,297 | 1,562 | 0,359 | -3,391 | -0,445 | 0,002 |
| <i>VLDL pré intervenção</i> | -0,511 | 0,169 | 0,477 | -3,028 | -0,397 | 0,005 |
| <i>Constante</i> | 18,18 | 4,467 | - | 4,070 | - | <0,001 |

1. Tipo de treinamento: 0=grupo controle, 1=treinamento concorrente, 2=treinamento aeróbio;

2. Grau de esteatose hepática: 0=ausência de esteatose hepática, 1= presença de esteatose hepática;

3. Tecido adiposo intra-abdominal (TAIA) (cm)

4. Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (mg/dl)

5. Variáveis sem significância estatística: idade, gênero, IMC pré intervenção, % Gordura Corporal pré intervenção, pico de velocidade de crescimento pré intervenção

Já nos resultados do estudo agudo, após a análise estatística descritiva, foi possível observar que quando comparados os grupos A-EH e P-EH observou-se diferença nas variáveis circunferenciais de cintura (CC) ($p = 0,047$), MT ($p = 0,001$), %GC ($p = 0,009$), TAIA ($p = 0,001$), TG ($p = 0,0001$), e VLDL ($p = 0,0001$) (**Tabela 10, 11 e 12**).

Tabela 10. Composição corporal de adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática pré intervenção

| | Média (DP) | Média (DP) | valor – p |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| | A-EH (n=13) | P-EH (n=6) | |
| IMC (kg/m²) | 32,4 (3,8) | 31,0 (2,9) | 0,260 |
| CC (cm) | 91,2 (9,5) | 81,2 (20,6) | 0,047 |
| MT (kg) | 84,9 (14,3) | 75,6 (6,8) | 0,041 |
| GC (%) | 46,2 (3,2) | 41,6 (7,0) | 0,009 |
| MG (kg) | 39,6 (7,8) | 35,9 (3,9) | 0,131 |
| MCM (kg) | 42,8 (7,1) | 41,2 (5,6) | 0,508 |
| TAIA (cm) | 2,7 (0,9) | 4,2 (1,5) | 0,001 |
| TAS (cm) | 3,1 (0,4) | 2,8 (0,5) | 0,101 |

DP= Desvio Padrão; A-EH= Ausência de esteatose hepática; P-EH= Presença de esteatose hepática; IMC= Índice de massa corporal; CC= Circunferência de Cintura; MT= Massa total; GC= Gordura Corporal; MG= Massa Gorda; MCM= Massa Corporal Magra; TAIA= Tecido adiposo intra abdominal; TAS= Tecido adiposo subcutâneo.

Tabela 11. Perfil metabólico de adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática pré intervenção

| | Média (DP) | Média (DP) | valor – p |
|--------------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| | A-EH (n=13) | P-EH (n=6) | |
| CT (mg/dL) | 228,7 (99,2) | 199,4 (67,2) | 0,361 |
| Glicose (mg/dL) | 100,1 (11,2) | 102,6 (6,2) | 0,470 |
| TG (mg/dL) | 127,7 (27,1) | 172,9 (43,5) | 0,0001 |
| VLDL (mg/dL) | 25,5 (5,4) | 34,5 (8,7) | 0,0001 |
| NEFA (mmol/L) | 1,0 (0,5) | 0,9 (0,1) | 0,692 |
| Cortisol (mmol/l) | 464,3 (152,3) | 321,9 (195,1) | 0,067 |

DP= Desvio Padrão; A-EH= Ausência de esteatose hepática; P-EH= Presença de esteatose hepática; valor - $p < 0,05$.

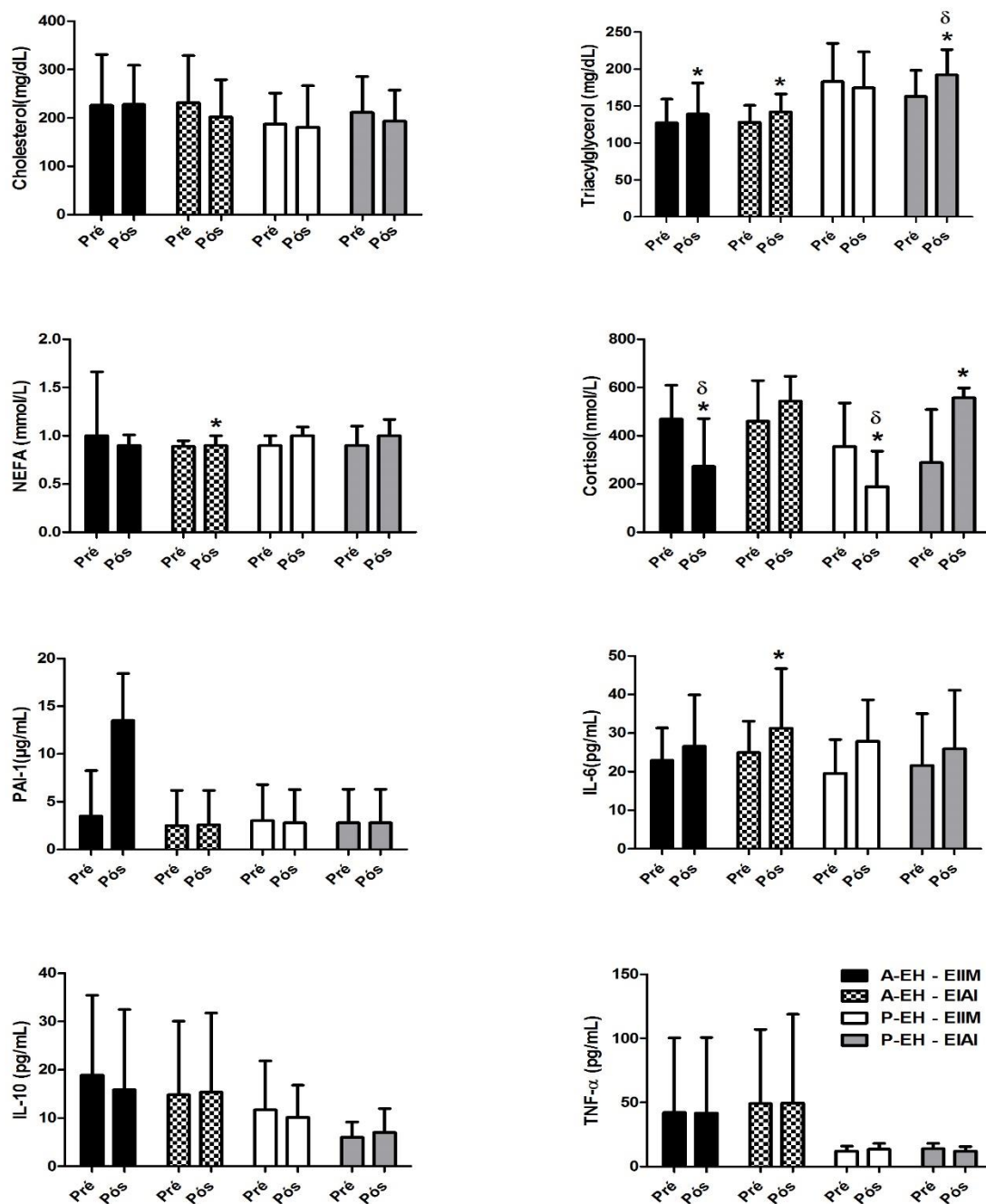
Tabela 12. Marcadores inflamatórios de adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática pré intervenção

| | Média (DP) A-EH (n=13) | Média (DP) P-EH (n=6) | valor – p |
|----------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|
| PAI-1 (µg/mL) | 3,5 (4,7) | 2,9 (3,4) | 0,708 |
| IL-10 (pg/ml) | 16,8 (15,7) | 8,8 (7,8) | 0,105 |
| IL-6 (pg/ml) | 23,9 (10,5) | 20,6 (10,6) | 0,371 |
| TNFα (pg/ml) | 64,3 (116,9) | 59,5 (160,8) | 0,917 |

DP= Desvio Padrão; A-EH= Ausência de esteatose hepática; P-EH= Presença de esteatose hepática

Quando comparou-se o momento pré e pós esforços (EIIM e EIAI), verificou-se que houve apenas um aumento significativo no NEFA ($p = 0,012$) e TG ($p = 0,0001$) após EIAI. Em ambos os grupos, o cortisol diferiu após a sessão de exercícios. Para o grupo que executou o EIIM, o cortisol diminuiu ($p = 0,0001$) e para o grupo que executou o EIAI houve um aumento ($p = 0,003$). Quando comparou-se o momento pré e pós de acordo com a A-EH e P-EH e com os protocolos EIIM e EIAI, revelou-se que houve um aumento significativo na concentração de TG, com a exceção do EIIM, nos indivíduos com P-EH (A-EH - EIIM [$p = 0,025$] e A-EH - EIAI [$p = 0,0001$]; P-EH - EIAI [$p = 0,017$]).

Em todas as condições, o cortisol diferiu após o protocolo de exercício. Para o grupo que executou a EIIM o cortisol diminuiu (A-EH - EIIM [$p = 0,002$]; P-EH - EIIM [$p = 0,043$]) e para o grupo que executou a EIAI houve um aumento (A-EH [$p = 0,049$]; P-EH [$p = 0,019$]). Apenas a IL-6 apresentou diferença após o protocolo de exercício com concentrações mais elevadas somente no grupo A-EH para EIAI ($p = 0,043$) (**Figura 7**).



* $p < 0.05$ diferença entre pré e pós exercício; δ $p < 0.05$ diferença entre ausência e presença de esteatose hepática

Figura 7. Perfil inflamatório e metabólico de adolescentes obesos com ou sem esteatose hepática antes e após EIIM e EIAI.

As variáveis para ambos os protocolos de exercício, quando comparadas, revelaram diferenças estatisticamente significativas para os valores de cortisol de acordo com o tempo ($p =$

0,003) e interação grupo e tempo ($p = 0,0001$). No entanto, quando analisou-se o TG ($p = 0,003$) apenas o efeito do grupo foi diferente, quando analisou-se a glicose ($p = 0,014$), obteve-se diferença na interação entre o grupo e o tempo (**Tabela 13**). As demais variáveis não foram diferentes.

Tabela 13. Efeito e interação pré e pós EIIM e EIAI do perfil inflamatório e metabólico de adolescentes obesos.

| | | EIIM Média (DP) | EIAI Média (DP) | Efeito | F | valor- <i>p</i> | Efeito amostral |
|----------------------|-----|--------------------|--------------------|---------------|--------|-----------------|-----------------|
| CT (mg/dL) | Pré | 213,6 (94,0) | 225,2(88,9) | Grupo | 0,588 | 0,448 | 0,017 |
| | Pós | 212,8 (83,2) | 119,2 (71,7) | Tempo | 0,002 | 0,966 | 0,000 |
| | | | | Grupo x Tempo | 0,704 | 0,407 | 0,020 |
| Glicose (mg/dL) | Pré | 97,9 (9,8) | 103,9 (9,2) | Grupo | 0,920 | 0,344 | 0,026 |
| | Pós | 101,3 (10,9) | 111,9 (20,7) | Tempo | 0,615 | 0,438 | 0,017 |
| | | | | Grupo x Tempo | 6,738 | 0,014 | 0,161 |
| TG (mg/dL) | Pré | 144,8 (46,2) | 139,2 (30,9) | Grupo | 9,916 | 0,003 | 0,221 |
| | Pós | 150,4 (45,9) | 157,8 (36,0) | Tempo | 0,007 | 0,932 | 0,000 |
| | | | | Grupo x Tempo | 3,749 | 0,061 | 0,097 |
| NEFA (mmol/L) | Pré | 1,0 (0,5) | 0,9 (0,1) | Grupo | 0,211 | 0,649 | 0,006 |
| | Pós | 0,9 (0,1) | 0,9 (0,1) | Tempo | 0,541 | 0,467 | 0,016 |
| | | | | Grupo x Tempo | 1,008 | 0,322 | 0,029 |
| Cortisol (nmol/L) | Pré | 433,2 (158,7) | 405,5 (197,8) | Grupo | 2,882 | 0,098 | 0,076 |
| | Pós | 246,1 (183,8) | 547,2 (87,5) | Tempo | 10,165 | 0,003 | 0,225 |
| | | | | Grupo x Tempo | 35,577 | 0,000 | 0,504 |
| PAI-1 (µg/mL) | Pré | 3,3 (4,3) | 2,6 (3,5) | Grupo | 0,735 | 0,397 | 0,021 |
| | Pós | 3,3 (4,4) | 2,7 (3,4) | Tempo | 0,230 | 0,635 | 0,007 |
| | | | | Grupo x Tempo | 1,541 | 0,223 | 0,043 |
| IL-6 (pg/mL) | Pré | 21,7 (8,2) | 23,8 (12,8) | Grupo | 3,842 | 0,058 | 0,104 |
| | Pós | 27,0 (12,1) | 29,4 (15,1) | Tempo | 0,379 | 0,542 | 0,011 |
| | | | | Grupo x Tempo | 0,007 | 0,932 | 0,000 |
| IL-10 (pg/mL) | Pré | 16,6 (14,9) | 12,0 (13,2) | Grupo | 0,717 | 0,403 | 0,020 |
| | Pós | 14,1 (14,2) | 12,7 (14,1) | Tempo | 0,476 | 0,495 | 0,013 |
| | | | | Grupo x Tempo | 1,932 | 0,173 | 0,000 |
| TNF-α (pg/mL) | Pré | 33,4 (50,3) | 37,2 (49,7) | Grupo | 0,002 | 0,963 | 0,000 |
| | Pós | 33,5 (50,6) | 37,1 (58,6) | Tempo | 0,086 | 0,771 | 0,003 |
| | | | | Grupo x Tempo | 0,002 | 0,961 | 0,000 |

DP= Desvio Padrão; EIIM= Exercício intermitente de intensidade moderada; EIAI= Exercício intermitente de alta intensidade; TG= Triacilglicerol; NEFA= Ácidos graxos não esterificados; valor - $p < 0,05$.

6. DISCUSSÃO

A obesidade é caracterizada como uma epidemia mundial que afeta indivíduos de todas as idades, sendo que a infância e adolescência são períodos críticos para prevenção e para a realização de intervenção que exigem esforços. Assim, a prática de exercício físico regular é vista como uma parte importante neste processo. Existem divergências na literatura a respeito de vários modelos de treinamento sobre a redução da gordura corporal em jovens obesos. Em vista disto, este estudo comparou os efeitos de dois tipos de treinamento (aeróbios e concorrentes) durante 20 semanas com um grupo controle em adolescentes obesos (estudo crônico), bem como comparar os efeitos agudos do EIIM e EIAI nas respostas inflamatórias e metabólicas de adolescentes obesos. Além disso, analisou-se a influência de ambos os protocolos de exercício em adolescentes obesos com ou sem EH (estudo agudo).

A principal descoberta do estudo crônico foi a diminuição significativa do %GC total em ambas as modalidades de treinamento, em comparação com o grupo controle. A magnitude da redução do %GC no estudo (-2,9% e -3,6% em treinamento concorrente e aeróbio, respectivamente) foi comparável a observada por Lee et al. (2012) (-2,6% e -2,5%, em grupos de treinamento aeróbio e de força), mas superior aos grupos que realizaram o treinamento aeróbio e força em estudo recente realizado por Sigal et al., (2014) (-1,1% A -1,6%). Lee et al., (2012) em que estudaram exclusivamente adolescentes do sexo masculino, bem como submeteram os jovens ao treinamento aeróbio com frequência e intensidade semelhante ao deste estudo, reduzindo o %GC em três meses (12 semanas), quando associado à dieta para a manutenção de peso.

O tamanho da amostra (11-16 indivíduos por grupo) também foi semelhante ao deste estudo, mas a desistência foi inferior (1%). Sigal et al., (2014) tinha um tamanho amostral maior (cerca de 75 indivíduos por grupo, cerca de 2: 1 proporção de meninas para meninos) e a intervenção foi de seis meses. No entanto, apesar da prescrição de uma dieta com déficit energético

-250 kcal, foi observada a redução moderada do % GC (cerca de -1%) no grupo aeróbio. Vários fatores podem ter contribuído para isso, tal como o monitoramento menos assíduo, quando comparado a este estudo.

As reduções do %GC (-3,5% e -3,9% no treinamento concorrente e no aeróbio) também foram significantes ($p = 0,001$), quando comparado com o grupo controle, sugerindo que este efeito pode ser benéfico para os seus perfis metabólicos e obesidade abdominal. A circunferência da cintura e gordura visceral medida por ultrassom abdominal diminuiu apenas no grupo treinamento aeróbio e tiveram uma tendência a diminuir no treinamento concorrente em comparação com o grupo controle.

A localização do excesso de %GC na região androide também deve ser levado em consideração, porque possui uma localização mais ativa metabolicamente e que se associa a doenças crônicas (DESPRÉS et al., 2001). Neste sentido, como em outros estudos na literatura (LEE et al., 2012; GUTIN et al., 2002), o treinamento aeróbio mostra-se mais eficaz no tratamento e prevenção de doenças crônicas associadas à obesidade, tais como doenças cardiovasculares e acúmulo de gordura no fígado.

De acordo Schranz et al., (2013), o exercício concorrente promove melhores resultados na composição corporal quando comparado com o treinamento de força e treinamento aeróbio isolados. No entanto, a maioria dos estudos anteriores não equipararam os volumes do treinamento concorrente com outras modalidades de treinamento. Neste sentido, uma atenção especial foi dada a este desenho experimental, a equiparação do volume e intensidade entre os modelos de treinamento, o que pode ter ocasionado em efeitos semelhantes entre o treinamento aeróbio e concorrente.

O que causou grande surpresa nesta pesquisa é que os exercícios de força realizados como parte do treinamento concorrente não foram suficientes para promover mudanças na MCM, que aumentou, mas não estatisticamente. No grupo controle, a MCM aumentou, bem como a MG, o

que provavelmente deve ter ocorrido em função do crescimento que naturalmente ocorre nessa fase da vida do adolescente.

Ambos os grupos que realizaram intervenção aumentaram a MCM e diminuíram a massa gorda. O aumento da MCM no grupo treinamento aeróbio também foi relatado em estudo semelhante (Lee et al., 2012), provavelmente devido à prática de exercícios com carga extenuante ocasionada pelo próprio peso dos adolescentes obesos, o que pode ter auxiliado no aumento da massa muscular juntamente com o crescimento normal dos jovens.

Percebeu-se também que o treinamento de força pode promover um aumento da MCM, e que quando combinado com o treinamento aeróbio, os benefícios tendem a ser potencializados (SANAL et al., 2013). No entanto, não foi notada diferenças entre os grupos para esta variável, que pode ter ocorrido devido ao pequeno tamanho da amostra. Curiosamente, Sigal et al., (2014) também não encontraram quaisquer diferenças na MCM entre o grupo o controle e os grupos que combinaram o treinamento com restrição dietética.

Comparado com o grupo controle, os adolescentes submetidos à intervenção com exercício melhoraram algumas variáveis do perfil lipídico, tais como o TG e VLDL que diminuíram suas concentrações e o HDL que aumentou (Tabela 3).

O exercício físico tem se mostrado capaz de diminuir as concentrações plasmáticas de TG e VLDL em adultos (LIRA et al., 2012) e em adolescentes, em concordância com os resultados deste estudo (HO et al., 2012), bem como são capazes de aumentar as concentrações de HDL em adultos (PAOLI et al., 2013) e em adolescentes também (CESA et al., 2015). Tendo em vista que a obesidade é caracterizada por ser um estado inflamatório crônico, também se analisou as concentrações de citocinas pré e pós-intervenção, tais como TNF-alfa, IL-6, IL-10, e PAI-1. No entanto, não houve diferenças entre os grupos, nem no início do estudo, nem após a intervenção.

Também foi medida a glicemia em jejum e a insulina como resultados exploratórios. Como nenhum dos adolescentes era diabético, os níveis de glicose não diferiram entre grupos na linha de

base, e não se alterou significativamente após 20 semanas (dados não apresentados). É possível que pelo fato de eles estarem passando por uma fase transitória de resistência à insulina (NELSON et al., 2010) os níveis de glicose e insulina podem ser altamente variáveis; e este estudo não pôde detectar quaisquer alterações significativas.

Para separar as potenciais variáveis de confusão, tais como maturação sexual, sexo, e até mesmo a presença de alguns distúrbios metabólicos para o efeito das intervenções na gordura corporal, mostrou-se (por meio da análise de regressão múltipla) que o único fator independente capaz de produzir as mudanças observadas no %GC e VLDL foi o treinamento. Interessantemente, a presença de EH no início do estudo não influenciou nas alterações na TAIA. Tais evidências preliminares sugerem que o efeito benéfico do exercício em adolescentes com EH pode envolver alterações no tecido adiposo visceral, e conseqüentemente na melhora de condições metabólicas ruins, como a diabetes e a própria EH.

Quando analisada a prevalência de EH pré e pós as 20 semanas de treinamento, apenas os adolescentes que realizaram o aeróbio diminuíram a prevalência em 20%. Já o grupo controle e os adolescentes que realizaram o treinamento concorrente, aumentaram a prevalência em 14,3% e 7,1%, respectivamente.

No grupo aeróbio nenhum dos adolescentes que não apresentou EH no início passou a ter após as 20 semanas. Já no grupo controle e treinamento concorrente este percentual foi de 14,3% e 14,1%, respectivamente. Tais resultados podem ter ocorrido em função de que o treinamento aeróbio foi efetivo em diminuir a TAIA, considerada a gordura mais ativa metabolicamente (GIRARD e LAFONTAN 2008) e que se associa a presença da EH. Neste sentido, quando comparado ao treinamento concorrente, o aeróbio se mostra mais efetivo para o tratamento do acúmulo excessivo de gordura hepática.

No geral as novas descobertas do estudo foram: [1] as intervenções serem controladas e realizadas em um centro designado com equipe treinada ao qual levou a significativa perda de gordura dos adolescentes obesos submetidos aos treinamentos concorrente e aeróbio; [2] nós equiparamos o volume de treinamento entre as sessões de treinamento aeróbio e concorrente; [3] mensuramos parâmetros clínicos: lipídios, TAIA, EH e citocinas juntamente com os nossos resultados iniciais da composição corporal; [4] exploramos variáveis que contribuíram para as mudanças individuais no %GC de potenciais fatores de confusão; e [5] utilizamos análise estatística rigorosa de Intenção de Tratar.

No entanto, as limitações foram [1] pequeno número de adolescentes em cada grupo, embora devido ao rigor do estudo, esses números não eram incomuns e foi estatisticamente válida;; [2] não controlamos o consumo de energético durante o estudo. No entanto, nós não queríamos confundir os potenciais impactos do treinamento físico sobre a composição corporal, intervindo na ingestão alimentar. [3] O grupo controle não foi aleatorizado da mesma forma que os dois grupos que realizaram exercício, isto devido as elevadas taxas de abandono no grupo de controle, que apesar de nossos esforços, ainda obtivemos uma taxa de abandono de 25-30%, e [4] não mensuramos diretamente o consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), que teria sido bom para projetar os níveis de exercícios físicos adaptativos individuais durante as intervenções.

Em resumo, tanto o treinamento aeróbio quanto o concorrente reduziram o percentual de gordura corporal total em adolescentes brasileiros obesos em comparação com o grupo controle. Esses treinamentos também resultaram em melhorias de seu perfil lipídico (aumento de HDL e TG e VLDL reduzidos). Com volume de treinamento equiparado, os efeitos sobre a %GC e MCM, e outros parâmetros metabólicos foram semelhantes entre os dois modelos de exercício, o que sugere que estes trazem benefícios que podem ser conseguidos através da realização de qualquer tipo de treinamento. No entanto, quando o foco é o tratamento da EH sugere-se que o treinamento aeróbio seja a melhor opção.

Quando se reporta ao estudo agudo, os principais resultados foram que (i) a sessão HIEE promoveu um aumento nas concentrações de IL-6 em adolescentes obesos sem EH; (ii) a sessão EIAI e EIIM se diferiram não concentrações de cortisol em adolescentes obesos com ou sem EH.

Aproximadamente 30% dos indivíduos obesos têm EH e estes, geralmente, apresentam concentrações mais elevadas de citocinas pró-inflamatórias do que aqueles que não têm EH (PONIACHIK et al., 2006). Em contraste, a IL-6 libertada durante a condição de obesidade, principalmente pelo tecido adiposo, é indicada como uma citocina importante capaz de auxiliar nas desordens metabólicas no fígado, resultantes do acúmulo de lipídios nos hepatócitos (HASSAN et al. 2014).

No presente estudo, os adolescentes do grupo P-EH mostraram-se com os valores de CC, massa total e %GC menores quando comparados ao grupo A-EH. No entanto, as variáveis TG e TAIA tiveram seus valores superiores como o esperado, quando se trata de indivíduos com EH. Já no perfil inflamatório não foi observada diferença. Desta forma, em relação a estes resultados, é importante destacar que a resposta inflamatória, possivelmente, ainda esteja a nível local (do fígado) e não sistémico (ORDONEZ et al., 2015).

Considerando tais informações supracitadas, é sabido que o exercício físico pode agir, revertendo o *milieu* pró-inflamatório causado pela obesidade, especialmente através da produção de citocinas anti-inflamatórias, tais como a IL-10 (DORNELES et al., 2016; CHUENSIRI et al., 2015; DURRER et al., 2015). No entanto, pouco se sabe sobre a resposta do presente modelo de exercício em indivíduos que já sofrem de uma ou mais doenças crônicas (ex. obesidade e EH). Assim, buscou-se determinar os efeitos de EIAI e EIIM sobre o perfil metabólico e inflamatório de indivíduos obesos com e sem EH. Curiosamente, os dados apontam para maior eficácia da EIAI em pacientes A-EH em comparação com EIIM.

Os principais resultados indicam que o EIAI parece ser capaz de promover mudanças no perfil inflamatório e metabólico em adolescentes obesos, aumentando a IL-6, cortisol e NEFA

imediatamente após a sessão de exercício físico; sendo que a alteração do NEFA e IL-6 foi observada apenas nos indivíduos com A-EH. O mesmo não ocorreu com o EIIM. Estudos apontam alterações na resposta inflamatória e metabólica após EIAI. Dorneles et al., (2016) e revelam que EIAI (10 × 60, 90% Pmax) diminui a IL-8 de forma sistêmica e aumenta os níveis de IL-10 em adultos com excesso de peso e obesos. Os autores sugerem que estas mudanças possam ter implicações importantes no controle da inflamação crônica de baixo grau na obesidade.

Recentemente, observou-se que EIAI (5 km de corrida em esteira, 1: 1 min a vVO₂max) em jovens do sexo masculino propiciou um estado anti-inflamatório, aumentando IL-6, IL-10 e a relação TNF- α /IL-10 (CABRAL-SANTOS et al., 2015). Inoue et al., (2015) observou alterações nas concentrações de IL-6 imediatamente após EIAI, mas não propiciaram alterações nas concentrações de IL-10.

As alterações das concentrações de IL-10 são dependentes do tempo, em função do aumento ter ocorrido vários minutos (~ 15 minutos), após o exercício (PEDERSEN et al., 2008). No presente e em outros estudos (INOUE et al, 2015; LIRA et al, 2015) as alterações nas concentrações de IL-10 não foram encontradas, possivelmente em função de que a cinética da citocinas pós-exercício, durante o período de recuperação, não ter sido mensurada.

O aumento dos níveis de IL-6 pode ter ocorrido em resposta às contrações do músculo que exercem efeitos periféricos em alguns órgãos e no interior do músculo através da ativação da proteína quinase ativada por mitogênio (AMPK), aumentando a absorção de glucose e oxidação de gordura (PEDERSEN et al., 2008). Além disso, a IL-6 também é capaz de aumentar as concentrações de glicose hepática durante o exercício ou a lipólise no tecido adiposo, por meio de estímulos endócrinos (PEDERSEN, 2009).

Notavelmente, corroborando os resultados do presente estudo para o grupo A-EH submetidos ao EIAI, Croft et al., (2009) mostraram que seis semanas de EIAI (50 min, dois dias por semana) foram capazes de aumentar as concentrações de IL-6. Neste aspecto, o protocolo EIAI

reforça o favorecimento do meio anti-inflamatório, uma vez que o aumento significativo das concentrações de IL-6 após exercício agudo ocorre em função da intensidade do exercício, e parece ser mais importante na resposta inflamatória aguda que no EIIM.

Em relação às mudanças nas concentrações do cortisol, os protocolos de exercícios evidenciaram a alta intensidade do exercício por meio do aumento das concentrações deste hormônio pós-exercício. O cortisol, tal como a IL-6, tem a função de manter a disponibilidade de substrato de energia, e em exercícios de alta intensidade, a falta de glicose e o excesso de lactato circulante pode ser um gatilho para aumentar a produção de cortisol (HANSEN et al., 2012).

No presente estudo, tanto os indivíduos com A-EH quanto P-EH diminuíram as concentrações de cortisol após o EIIM, no entanto, esta redução nas concentrações de cortisol foi encontrada, reforçando que, neste protocolo, o metabolismo aeróbico funcionou bem e não ocorreu a falta de substrato energético para desencadear o aumento da produção de glicose através da via da gliconeogênese.

Isso pode ser justificado pelo tipo de exercício, uma vez que a intensidade foi moderada e houve intervalo de repouso passivo entre os esforços. Por outro lado, ambos os grupos A-EH e P-EH quando realizaram EIAI, apresentaram aumento significativo nas concentrações do cortisol, provavelmente devido ao acúmulo intramuscular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que por sua vez ativada a proteína quinase A (PKA), seguido pela lipase hormônio-sensível e pela ativação da lipase do TG no tecido adiposo, levando a lipólise (HANSEN et al., 2012) e culminando em um aumento das concentrações do NEFA (Tabela 2).

Este estudo apresenta algumas aplicações práticas como o EIAI que parece ser mais eficaz para modular o metabolismo das lipoproteínas e esta alteração pode, pelo menos em parte, estar relacionado com a resposta positiva nas condições de doenças metabólicas. Pode-se especular que o EIAI propicia um ambiente mais anti-inflamatório (assim como as concentrações mais altas de IL-6 após protocolo de exercício) do que EIIM, mas apenas na ausência de EH.

Os resultados contribuem para os mecanismos que envolvem o metabolismo de lipoproteínas e citocinas na resposta ao EIAI. No entanto, este estudo tem limitações. Não era possível recolher dados no período de recuperação e realizar a cinética de citocinas e atividade hormonal e isto impediu a detecção de um possível aumento de IL-10 como estudo da Dorneles et al. (2016). Tomados em conjunto, pode-se concluir que o EIAI, mas não EIIM, promove o aumento do cortisol e das concentrações de IL-6 imediatamente após o protocolo de exercício em adolescentes obesos. No entanto, o aumento das concentrações de IL-6 imediatamente após a EIAI ocorre apenas nos adolescentes obesos sem EH.

7. CONCLUSÃO

Os adolescentes que realizaram o treinamento concorrente ou o aeróbio obtiveram melhores resultados do que o grupo controle, no entanto os efeitos entre os dois modelos de treinamento, na composição corporal, variáveis metabólicas e na resposta inflamatórias, não se distinguiram entre os tipos de treinamento.

Apenas o treinamento aeróbio diminuiu a prevalência de EH quando comparado ao treinamento concorrente e ao grupo controle.

O EIAI, mas não EIIM, promoveu o aumento do cortisol e das concentrações de IL-6 imediatamente após o protocolo de exercício em adolescentes obesos. No entanto, o aumento das concentrações de IL-6 imediatamente após o EIAI, ocorreu apenas nos adolescentes obesos sem EH.

Diante das considerações supracitadas, é possível concluir que os Treinamentos Concorrente e Aeróbio foram capazes de propiciar benefícios na composição corporal e nas variáveis metabólicas em adolescentes com e sem EH, e só o esforço aeróbio agudo de alta intensidade propiciou alterações inflamatórias e metabólicas nos adolescentes sem EH.

8. REFERÊNCIAS

- ABBENHARDT, C. et al. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. **Journal of internal medicine**, v. 274, n. 2, p. 163-175, 2013.
- AMARO, A. et al. Dissociation between intrahepatic triglyceride content and insulin resistance in familial hypobetalipoproteinemia. **Gastroenterology**, v. 139, n. 1, p. 149-153, 2010.
- ANDERSEN, T.; CHRISTOFFERSEN, P.; GLUUD, C. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical, morphological, and biochemical study. **Int J Obes**, v. 8, p. 107-115, 1984.
- ASRIH, M.; JORNAYVAZ, F. R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? **Molecular and cellular endocrinology**, 2015.
- AUSTRALIAN HEALTH SURVEY. Australian Health Survey – Australian Bureau of Statistics. Canberra: ABS (2011).
- BACCHI, E.; NEGRI, C.; TARGHER, G. et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 randomized trial). **Hepatology**, v. 58, n.4, p. 1287-95, 2013.
- BAECHLE, T.R.; GROVES, B.R. Weigth Training. **Champaign: Leisure Press**.1992.
- BAKER, J.L.; OLSEN, L.W.; SORENSEN, T.I.A. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. **New Engl J Med**, v. 357, p. 2329–37, 2007.
- BELLENTANI, S.; DALLE GRAVE, R.; SUPPINI, A.; MARCHESINI, G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. **Hepatology**, v. 47, n.2, p. 746-54, 2008.
- BENTLEY, D.J.; NEWELL, J.; BISHOP, D. Incremental exercise test design and analysis implications for performance diagnostics in endurance athletes. **Sports Med.**, v.37, p.575-86, 2007.
- BOUTCHER, S.H. High-intensity intermittent exercise and fat loss. **J Obes**, p.868305, 2011.
- BRAY, G. A. et al. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risk. **Clinical Cornerstone**, v. 9, n. 4, p. 30-42, 2009.
- BRENNER, C. et al. Decoding cell death signals in liver inflammation. **Journal of hepatology**, v. 59, n. 3, p. 583-594, 2013.
- BROWNING, J.D.; SZCZEPANIAK, L.S.; DOBBINS, R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in urban population in the United States: impact of ethnicity. **Hepatology**, v. 40, n. 6, p. 1387-95, 2004.

- BUCHHOLZ, A. C. et al. Use of air displacement plethysmography in the determination of percentage of fat mass in African American children. **Pediatric research**, v. 56, n. 1, p. 47-54, 2004.
- BUONANI, C. Efeitos do treino concorrente e suplementação com taurina sobre composição corporal e perfil lipídico em mulheres pós menopausa[tese]. [Rio Claro, (SP)]. p. 30. 2013.
- CABRAL-SANTOS, C.; GEROSA-NETO, J.; INOUE, D.S. et al. Similar anti-inflammatory acute response from moderate-intensity continuous and high-intensity intermittent exercise. **J Sports Sci Med**, v.14, p. 849-56, 2015.
- CESA, C.C.; BARBIERO, S.M.; PETKOWICZ, R.D.E.O., et al. Effectiveness of physical exercise to reduce cardiovascular risk factors in youths: a randomized clinical trial. **J Clin Med Res**, v. 7, p. 348–55, 2015.
- CHRISTIANSEN, T.; BRUUN, J.M.; PAULSEN, S.K. et al. Acute exercise increases circulating inflammatory markers in overweight and obese compared with lean subjects. **Eur J Appl Physiol**, v. 113, n. 6, p.1635-42, 2013.
- CHUENSIRI, N.; TANAKA, H.; SUKSOM, D. The Acute Effects of Supramaximal High-Intensity Intermittent Exercise on Vascular Function in Lean vs. Obese Prepubescent Boys. **Pediatric Exercise Science**, v. 27, p. 503-9, 2015.
- CLARK, J.M.; BRANCATI, F.L.; DIHEL, A.M. Nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterologia**, v. 346, p. 1221-1231, 2002.
- COELHO, M.; OLIVEIRA, T.; FERNANDES, R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Arch Med Sci**, v. 9, n. 2, p. 191-200, 2013.
- COLE, T. J. et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **Bmj**, v. 320, n. 7244, p. 1240, 2000.
- CONDE, J. et al. An update on leptin as immunomodulator. **Expert review of clinical immunology**, v. 10, n. 9, p. 1165-1170, 2014.
- CROFT, L. et al. High-intensity interval training attenuates the exercise-induced increase in plasma IL-6 in response to acute exercise. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 34, n. 6, p. 1098-1107, 2009.
- DAMOR, K.; MITTAL, K.; BHALLA, A.S. et al. Effect of progressive resistance exercise training on hepatic Fat in Asian Indians with non-alcoholic fatty liver disease. **BJMMR**, v. 1,p. 114-24, 2014.
- DAVIS, J.N. et al. Aerobic and Strength Training Reduces Adiposity in Overweight Latina Adolescents. **Med Sci Sports Exerc**, v.41, n.7, p.1494–1503, 2009
- DESPRÉS, J.P.; LEMIEUX, I.; PRUD'HOMME, D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. **BMJ**, v. 24, p. 716–20, 2001.

DIAZ, F.; MORAES, C.T. Mitochondrial biogenesis and turnover. **Cell calcium**, v. 44, n. 1, p. 24-35, 2008.

DOCHERTY, D.; SPORER, B. A proposed model for examining the interference phenomenon between concurrent aerobic and strength training. **Sports Medicine**, v. 30, n. 6, p. 385-394, 2000.

DONNELLY, J. E. et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 41, n. 2, p. 459-471, 2009.

DORNELES, G.P.; HADDAD, D.O.; FAGUNDES, V.O. et al. "High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals." **Cytokine**, v. 77, p. 1-9, 2016.

DUBOIS, L. et al. Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. **PLOS one**, v. 7, n. 2, p. e30153, 2012.

DURRER, C.; ROBINSON, E.; WAN, Z. et al. Differential impact of acute high-intensity exercise on circulating endothelial microparticles and insulin resistance between overweight/obese males and females." **PloS one**, v.10, p. e0115860, 2015.

FABBRINI, E.; MAGKOS, F. Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction. **Nutrients**, v. 7, n. 6, p. 4995-5019, 2015.

FAIGENBAUM, A. D. et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 23, p. S60-S79, 2009.

FEHRENDT, H.; LINN, T.; HARTMANN, S. et al. Negative influence of a long-term high-fat diet on murine bone architecture. **Int J Endocrinol**, v. 2014, p. 318924, 2014

FERRE, P.; FOUFELLE, F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 12, n. s2, p. 83-92, 2010.

FISHBEIN, M.H.; MOGREN, C.; GLEASON, T.; STEVENS, W.R. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 42, n. 1, p. 83-8, 2006.

FOSTER, C. et al. A new approach to monitoring exercise training. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 15, n. 1, p. 109-115, 2001.

FREYSSENET, D. et al. Calcium-regulated changes in mitochondrial phenotype in skeletal muscle cells. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 286, n. 5, p. C1053-C1061, 2004.

FRIEDMAN, J. M. Obesity: Causes and control of excess body fat. **Nature**, v. 459, n. 7245, p. 340-342, 2009.

FU, S.; WATKINS, S. M.; HOTAMISLIGIL, G. S. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. **Cell metabolism**, v. 15, n. 5, p. 623-634, 2012.

FURUKAWA, S.; FUJITA, T.; SHIMABUKURO, M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J Clin Invest**, v.114, n. 12, p. 1752–61, 2004.

GALIC, S.; OAKHILL, J.S. et al. "Adipose tissue as an endocrine organ." *Mol Cell Endocrinol*, v. 316, n. 2, p. 129-39, 2010.

GARBER, C.E.; BLISSMER, B.; DESCHENES, M.R. et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Med Sci Sport Exerc**, v. 43, n. 7, p. 1334-59, 2011.

GHOURI, N.; PREISS, D.; SATTAR, N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. **Hepatology**, v.52, p.1156–1161, 2010.

GIBALA, M. Molecular responses to high-intensity interval exercise. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 34, n. 3, p. 428-432, 2009.

GIRARD, J.; LAFONTAN, M. "Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance. Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism." **Diabetes Metab**, v. 34, n.5, p. 439-45, 2008.

GOMES, M.B. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 no brasil: estudo multicêntrico nacional. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 1, p. 136-144, 2006.

GREENBERG, A. S.; OBIN, M. S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, n. 2, p. 461S-465S, 2006.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual review of immunology**, v. 29, p. 415-445, 2011.

GUTIN, B.; BARBEAU, P.; OWENS, S. et al. Effects of exercise intensity on cardiovascular fitness, total body composition, and visceral adiposity of obese adolescents. **Am J Clin Nutr**, v. 75, p. 818–26, 2002.

HALL, C. J. et al. Mitochondrial metabolism, reactive oxygen species, and macrophage function-fishing for insights. **Journal of Molecular Medicine**, v. 92, n. 11, p. 1119-1128, 2014.

HALLSWORTH, K.; FATTAKHOVA, G.; HOLLINGSWORTH, K.G. et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. **Gut**, v. 60, n. 9, p. 1278-83, 2011.

- HANSEN, D.; MEEUSEN, R.; MULLENS, A.; DENDALE, P. Effect of acute endurance and resistance exercise on endocrine hormones directly related to lipolysis and skeletal muscle protein synthesis in adult individuals with obesity. **Sports Med**, v. 42, p. 415-431, 2012.
- HASSAN, W.; DING, L.; GAO, R.Y.; LIU, J. SHANG, J. Interleukin-6 signal transduction and its role in hepatic lipid metabolic disorders. **Cytokine**, v. 66, p. 133-42, 2014.
- HICKMAN, I.J.; BYRNE, N.M.; CROCI, I. et al. A pilot randomised study of the metabolic and histological effects of exercise in non-alcoholic steatohepatitis. **J Diabetes Metab**, v. 4, p. 8, 2013.
- HO, S.S.; DHALIWAL, S.S.; HILLS, A.P.; PAL, S. The effect of 12 weeks of aerobic, resistance or combination exercise training on cardiovascular risk factors in the overweight and obese in a randomized trial. **BMC Public Health**, v. 12, p. 704, 2012.
- HØIER, B et al. The effect of passive movement training on angiogenic factors and capillary growth in human skeletal muscle. **The Journal of physiology**, v. 588, n. 19, p. 3833-3845, 2010.
- HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N.S. et al. "Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance." **Science**, v. 259, n. 5091, p. 87-91, 1993.
- HU, X et al. Proteomic profile of carbonylated proteins in rat liver: exercise attenuated oxidative stress may be involved in fatty liver improvement. **Proteomics**, v. 13, n. 10-11, p. 1755-1764, 2013.
- IBGE POF: Medidas Antropométricas de Crianças e Adolescentes 2008/2009. 2010; Available from <http://www.ibge.gov.br/> (updated 2011; cited).
- INOUE, D.S.; PANISSA, V.L.; MONTEIRO, P.A. et al. Immunometabolic response to concurrent training: the effect of exercise order in recreational weightlifters. **J Strength Cond Res**, v. 30, p.1960-7, 2015
- INOUE, D. S. et al. Linear and undulating periodized strength plus aerobic training promote similar benefits and lead to improvement of insulin resistance on obese adolescents. **Journal of diabetes and its complications**, v. 29, n. 2, p. 258-264, 2015.
- INZANA, J.A.; KUNG, M.; SHU, L. et al. Immature mice are more susceptible to the detrimental effects of high fat diet on cancellous bone in the distal femur. **Bone**. v. 57, n. 1, p. 174-83, 2013.
- ISHIBASHI, H et al. Liver architecture, cell function, and disease. In: **Seminars in immunopathology**. Springer-Verlag, p. 399-409, 2009
- ISHIBASHI, M.; JUNIOR, D. M.; RAPHAEL DEL ROIO, L. Glicemia e insulinemia em crianças e adolescentes obesos após 12 semanas de treinamento físico. **Rev Paul Pediatría**, v. 25, n. 1, p. 33-7, 2007.

- JOSEPH, A et al. Mitochondrial dysregulation in the pathogenesis of diabetes: potential for mitochondrial biogenesis-mediated interventions. **Experimental diabetes research**, v. 2012, 2011.
- KALUPAHANA, N. S.; MOUSTAID-MOUSSA, N. et al. "Immunity as a link between obesity and insulin resistance." **Mol Aspects Med**, v.33, n.1, p. 26-34, 2012.
- KEATING, S.E.; HACKETT, D.A.; PARKER, H.M. et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. **J Hepatol**, v. 63, p. 174-82, 2015.
- KNAPP, K M. et al. Obesity Increases Precision Errors in Total Body Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Measurements. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 18, n. 2, p. 209-216, 2015.
- LAW, K.; BRUNT, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical Liver Disease**, v.14, n.4, p. 591- 604, 2010.
- LEBENSZTEJN, D. et al. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. **Advances in medical sciences**, v. 54, n. 2, p. 177-182, 2009.
- LECKA-CZERNIK, B.; STECHSCHULTE, L.A.; CZERNIK, P.J.; DOWLING, A.R. High bone mass in adult mice with diet-induced obesity results from a combination of initial increase in bone mass followed by attenuation in bone formation: implications for high bone mass and decreased bone quality in obesity. **Mol Cell Endocrinol**. v. 410, p. 35–41, 2015.
- LEE, S.; BACHA, F.; HANNON, T. et al. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. **Diabetes**. v. 61, n. 11, p. 2787-95, 2012.
- LEGGATE, M. et al. Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males. **Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 8, p. 1353-1360, 2012.
- LEITE, L. D.; DE MEDEIROS ROCHA, É. D.; BRANDÃO-NETO, J.. Obesidade: uma doença inflamatória. **Ciência & Saúde**, v. 2, n. 2, p. 85-95, 2010.
- LIRA, F.S.; CARNEVALI JR, L.C.; ZANCHI, N.E. et al. Exercise intensity modulation of hepatic lipid metabolism. **J Nutr Metab**, v. 2012, p. 809576, 2012.
- LIRA, F.S.; PANISSA, V.L.; JULIO, U.F.; FRANCHINI, E. Differences in metabolic and inflammatory responses in lower and upper body high-intensity intermittent exercise. **Eur J Appl Physiol** v. 115, p.1467-74, 2015.
- LOHMAN, T.; ROCHE, A.; MARTORELL. R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Illinois. **Human Kinetics**. p. 3-8, 1988.

MAKKES, S.; RENDERS, C.M.; BOSMANS, J.E.; VAN DER BAAN-SLOOTWEG, O.H.; SEIDELL, J.C. Cardiometabolic risk factors and quality of life in severely obese children and adolescents in The Netherlands. **BMC Pediatr**, v. 13, p. 62, 2013.

MATHUR, P.; DAS M.K.; ARORA, N.K. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr*, v. 74, p. 401-7, 2007.

MAURIZ, J. L. et al. Physical exercise and improvement of liver oxidative metabolism in the elderly. **European journal of applied physiology**, v. 81, n. 1-2, p. 62-66, 2000.

MELLO, M.T. et al. Long-Term Effects of aerobic plus resistance training on the metabolic syndrome and adiponectinemia in obese adolescents. **The Journal of Clinical Hypertension**, v.13, p.343-350, 2011.

MEYLAN, E.; TSCHOPP, J.; KARIN, M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. **Nature**, v. 442, n. 7098, p. 39-44, 2006.

MIRWALD, R. L. et al. An assessment of maturity from anthropometric measurements. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 34, n. 4, p. 689-694, 2002.

MONTEIRO, P. A. et al. Efeito de um protocolo de treinamento concorrente sobre fatores de risco para o acúmulo de gordura hepática de adolescentes obesos. **Medicina (Brazil)**, p. 17-23, 2013.

NADER, G. A. Concurrent strength and endurance training: from molecules to man. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 38, n. 11, p. 1965-1970, 2006.

NAITO, M.; HASEGAWA, G.; TAKAHASHI, K. Development, differentiation, and maturation of Kupffer cells. **Microscopy research and technique**, v. 39, n. 4, p. 350-364, 1997.

NAKAO, K.; NAKATA, K.; OHTSUBO, N.; MAEDA, M.; MORIUCHI, T.; ICHIKAWA, T. et al. Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults. **Am J Gastroenterol**, v. 97, n.7, p. 1796-801, 2002.

NELSON, R.A.; BREMER, A.A. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. **Metab Syndr Relat Disord**. v. 8, p. 1-14, 2010.

NEUSCHWANDER-TETRI, B.A.; CALDWELL, S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. **Hepatology**, v. 37, p. 1202-1219, 2003.

OGDEN, C.L.; CARROLL, M.D.; FLEGAL, K.M. Prevalence of obesity in the United States. **JAMA**, v. 312, n.2, p.189-90, 2014.

O'KEEFE J.H. et al. Potential Adverse Cardiovascular Effects From Excessive Endurance Exercise Mayo **Clin Proc**, v. 87, n. 6, p.587-595, 2012.

OLOKOBA, A.B.; OBATERU, A.O.; OLOKOBA, L.B. Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. **Oman Medical Journals**, v.27, n.4, p. 269-273.

- ORDONEZ, R. et al. Understanding Nutritional Interventions and Physical Exercise in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Current molecular medicine**, v. 15, n. 1, p. 3-26, 2015.
- PADILHA, P.C.; ROCHA, H.F.; ALVES, N.; PERES, W.A.F. Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*, v. 28, n.4, p. 387-93, 2010.
- PAOLI, A.; PACELLI, Q.F.; MORO, T. et al. Effects of high-intensity circuit training, low-intensity circuit training and endurance training on blood pressure and lipoproteins in middle-aged overweight men. *Lipids Health Dis*.v.12:p. 131, 2013.
- PAPANDREOU, D.; ROUSSO, I.; MAVROMICHALIS, I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. **Clin Nutr** v. 26, p. 409-15, 2007.
- PAWLAK, M.; LEFEBVRE, P.; STAELS, B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of hepatology**, v. 62, n. 3, p. 720-733, 2015.
- PEDERSEN, B.K. The diseasome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle–fat cross talk. **J Physiol**, v. 587, p. 5559-5568, 2009.
- PEDERSEN, B.K.; FEBBRAIO, M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev**, v. 88, p.1379-1406, 2008.
- PEDERSEN, B. K.; Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. **Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 4, p. 1006-1014, 2009.
- POLAKOS, N. K. et al. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. **The American journal of pathology**, v. 168, n. 4, p. 1169-1178, 2006.
- PONIACHIK, J.; CSENDES, A.; DIAZ, J.C. et al. Increased production of IL-1 α and TNF- α in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Cytokine**, v. 33, p. 252-7, 2006.
- PUGH, C. J.A. et al. Exercise training reverses endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 307, n. 9, p. H1298-H1306, 2014.
- RECTOR, R.S.; THYFAULT, J.P.; WEI, Y.; IBDAH, J.A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome: An Update. **World J Gastroenterol**, v. 14, p. 185-192, 2008.
- ROBERTS, E.A.; YAP, J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): approach in the adolescent patient. **Curr Treat Options Gastroenterol**, v. 9, p. 423-31, 2006.
- ROLAND, C. R. et al. Outcome of Kupffer cell antigen presentation to a cloned murine Th1 lymphocyte depends on the inducibility of nitric oxide synthase by IFN- γ . **The Journal of Immunology**, v. 153, n. 12, p. 5453-5464, 1994.

SAADEH, S. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 745-750, 2002.

SABIR, N. et al. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. **European journal of ultrasound**, v. 14, n. 2, p. 121-128, 2001.

SANAL, E.; ARDIC, F.; KIRAC, S. Effects of aerobic or combined aerobic resistance exercise on body composition in overweight and obese adults: gender differences. A randomized intervention study. **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 49, p. 1–11, 2013.

SCHNEIDER, P.; MEYER, F. O papel do exercício físico na composição corporal e na taxa metabólica basal de meninos adolescentes obesos. **Rev. bras. ciênc. mov**, v. 15, n. 1, p. 101-107, 2007.

SCHRANZ, N.; TOMKINSON, G.; OLDS, T. What is the effect of resistance training on the strength, body composition and psychosocial status of overweight and obese children and adolescents? A systematic review and meta-analysis. **Sports Medicine**, v. 43, n. 9, p. 893-907, 2013.

SCHWABE, R.F.; SEKI, E.; BRENNER, D.A. Toll-like receptor signaling in the liver. **Gastroenterology**. v. 130, n. 6, p. 1886-900. 2006.

SCHWIMMER, J.B.; MCGREAL, N.; DEUTSCH, R. et al. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. **Pediatrics**, v. 115, p. e561-5, 2005.

SCHWIMMER, J.B. Definitive diagnosis and assessment of risk for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. **Semin Liver Dis**, v. 27, p. 312-8, 2007

SEKI, E et al. TLR4 enhances TGF- β signaling and hepatic fibrosis. **Nature medicine**, v. 13, n. 11, p. 1324-1332, 2007.

SEKI, E.; BRENNER, D. A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. **Hepatology**, v. 48, n. 1, p. 322-335, 2008.

SIGAL, R.J.; ALBERGA, A.S.; GOLDFIELD, G.S. et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. **JAMA Pediatr**, v. 168, p. 1006–14, 2014.

SINGH, A.S.; MULDER, C.; TWISK, J.W. et al. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. **Obes Rev**. v. 9, p. 474–88, 2008.

SLENTZ, C.A.; BATEMAN, L.A.; WILLIS, L.H. et al. Effects of aerobic vs resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 301, n. 5, p. E1033-9, 2011.

SOLINAS, G.; BORÉN, J.; DULLOO, A. G. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: More friend than foe? **Molecular metabolism**, v. 4, n. 5, p. 367-377, 2015.

STRASSER, B.; ARVANDI, M.; SIEBERT, U. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: a review of the evidence. **Obesity reviews**, v. 13, n. 7, p. 578-591, 2012.

SUGANAMI, T.; OGAWA, Y. "Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling." **J Leukoc Biol**, v. 88, n. 1, p. 33-9, 2010.

SUN, C.; FAN, J.; QIAO, L. Potential Epigenetic Mechanism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 3, p. 5161-5179, 2015.

TACKE, F.; LUEDDE, T.; TRAUTWEIN, C. Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 36, n. 1, p. 4-12, 2009.

TARANTINO, G.; SALDALAMACCHIA, G.; CONA, P. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 22, p. 293-303, 2007.

TOTH, M.J.; TCHERNOF, A.; SITES, C.K.; POEHLMAN, E.T. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24, p. 226-31, 2000.

TRAYHURN, P. Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. **Annual review of nutrition**, v. 34, p. 207-236, 2014.

VAN DER HEIJDEN, G.J.; WANG, Z.J.; CHU, Z. et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc*, v. 42, n.11, p. 1973-80, 2010.

VAN DER HEIJDEN, G.J. et al. Aerobic exercise increases peripheral and hepatic insulin sensitivity in sedentary adolescents. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 11, p. 4292-4299, 2009.

VISSER, M. E. et al. Hepatic steatosis does not cause insulin resistance in people with familial hypobetalipoproteinaemia. **Diabetologia**, v. 54, n. 8, p. 2113-2121, 2011.

VU, V. et al. Globular adiponectin induces LKB1/AMPK-dependent glucose uptake via actin cytoskeleton remodeling. **Journal of molecular endocrinology**, v. 51, n. 1, p. 155-165, 2013.

WALENBERGH, S.M.A. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: The role of oxidized low-density lipoproteins. **Journal of hepatology**, v. 58, n. 4, p. 801-810, 2013.

WANDERS, R.J.A.; KOMEN, J.; KEMP, S. Fatty acid omega-oxidation as a rescue pathway for fatty acid oxidation disorders in humans. **Febs Journal**, v. 278, n. 2, p. 182-194, 2011.

WANLESS, I.R.; LENTZ, J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*, v.12, p. 1106-1110, 1990.

WENG, S.; SCHUPPAN, D.. AMPK regulates macrophage polarization in adipose tissue inflammation and NASH. **Journal of hepatology**, v. 58, n. 3, p. 619-621, 2013.

WICK, M. J.; LEITHAUSER, F.; REIMANN, J.. The hepatic immune system. **Critical Reviews™ in Immunology**, v. 22, n. 1, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Interim Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. 2015; Geneva, Switzerland:World Health Organisation, <http://www.who.int/end-childhood-obesity/commissionending-childhood-obesity-interim-report.pdf>. Accessed January 15, 2016

YOKOYAMA, T. et al. Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF- κ B and-MAPK signaling pathways. **Liver International**, v. 26, n. 4, p. 467-476, 2006.

ZELBER-SAGI, S.; BUCH, A.; YESHUA, H. et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 15, p. 4382-92, 2014.

ZWETSLOOT, K.A.; JOHN, C.S.; LAWRENCE, M.M. High-intensity interval training induces a modest systemic inflammatory response in active, young men. **J. Inflamm. Res.** v. 7, p. 9-17, 2014.