

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**NATAÇÃO E TREINAMENTO DE FORÇA: INFLUÊNCIAS SOBRE A  
EXPRESSÃO GÊNICA DE TNF-ALFA E IL-10, ÁREA DE ADIPÓCITOS E  
PERFIL LIPÍDICO EM RATOS OBESOS**

**GUILHERME FLEURY FINA SPERETTA**

**SÃO CARLOS  
2011**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**GUILHERME FLEURY FINA SPERETTA**

**NATAÇÃO E TREINAMENTO DE FORÇA: INFLUÊNCIAS SOBRE A EXPRESSÃO  
GÊNICA DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, TECIDO ADIPOSEO E PERFIL  
LIPÍDICO EM RATOS OBESOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

**Orientador: Prof. Dra. Ana Cláudia  
Garcia de Oliveira Duarte**

**SÃO CARLOS  
2011**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

S749nt

Speretta, Guilherme Fleury Fina.

Natação e treinamento de força: influências sobre a expressão gênica de TNF-alfa e IL-10, área de adipócitos e perfil lipídico em ratos obesos / Guilherme Fleury Fina Speretta. -- São Carlos : UFSCar, 2011.

54 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2011.

1. Fisiologia do exercício físico. 2. Inflamação. 3. Tecido adiposo. 4. Treinamento de força. 5. Natação. I. Título.

CDD: 612.04 (20<sup>a</sup>)

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**GUILHERME FLEURY FINA SPERETTA**

**NATAÇÃO E TREINAMENTO DE FORÇA: INFLUÊNCIAS SOBRE A EXPRESSÃO GÊNICA DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, TECIDO ADIPOSEO E PERFIL LIPÍDICO EM RATOS OBESOS.**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas. Área de concentração: Fisiologia do Exercício

Aprovado em 16 de junho de 2011.

### **BANCA EXAMINADORA**

Presidente: Prof. Dra. Ana Cláudia Garcia de Oliveira Duarte (Orientador)  
Instituição: Universidade Federal de São Carlos - UFSCar

1º Examinador: Prof. Dr. Claudio Alexandre Gobatto  
Instituição: Universidade Estadual de Campinas: campus de Limeira-SP

2º Examinador: Prof. Dra. Sandra Lia do Amaral  
Instituição: Universidade Estadual Paulista: Campus de Bauru-SP

Dedico este trabalho aos meus amados pais **ANTONIO CARLOS SPERETTA** e **MARIA CHRISTINA FLEURY FINA SPERETTA** por todo amor, carinho e educação que me dedicaram. Sem vocês eu jamais teria chegado neste momento especial de minha vida.

À minha amada esposa **CLARIANA RODRIGUES RUY SPERETTA** que esteve ao meu lado em todos os momentos desta caminhada. Deu-me amor, carinho, e, nos momentos mais difíceis, me mostrou que eu era capaz e que iria conseguir. Devo muito a você **LINDA**, você é minha fonte de inspiração.

E aos meus queridos irmãos **MARCELO FLEURY FINA SPERETTA** e **FERNANDA FLEURY FINA SPERETTA**, pessoas as quais amo muito, e tenho profunda admiração. Assim como meus pais, vocês não são apenas minha família são grandes amigos.

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu irmão **Richard Diego Leite** por tudo que representa pra mim. Muito obrigado pela amizade, companheirismo, respeito, confiança e exemplo. Ensinou-me que mesmo em um mundo tão competitivo e individualista ainda existem pessoas que se dispõem a se dedicar e ajudar o outro. Serei eternamente grato por tudo que fez por mim.

Ao meu amigo **Jonato Prestes**. Apesar do pouco tempo de convivência foi determinante para minha decisão de seguir a carreira acadêmica. Além de ser um grande cara, é um exemplo de dedicação profissional. Com certeza uma das pessoas com quem mais aprendi.

À minha companheira de mestrado **Marisa Cristina Rosante** pela sua parceria, força, amizade e dedicação, que permitiram a realização deste trabalho, desde a etapa experimental até as incontáveis análises e dosagens, inclusive em véspera de natal. Muito obrigado, principalmente pela enorme paciência de me aturar durante todo o mestrado.

**MUITO OBRIGADO!!**

## **AGRADECIMENTO**

À Deus, sempre e em todo momento. E a Nossa Senhora que sempre me ilumina e intercede por mim.

À toda minha família, aos meus queridos avós, tios, primos, e especialmente ao meu afilhado Renan, uma benção maravilhosa que permeia minha vida.

À família de minha esposa: Moisés, Neusa, Julião e Junior, e meu compadre Waltão que também são minha família, pela amizade e suporte em todas as circunstâncias.

À minha orientadora Ana Claudia Garcia de Oliveira Duarte, pela oportunidade de prestar o mestrado e pela confiança que sempre depositou em meu trabalho. Aprendi com você algo que levarei sempre comigo: estar sempre de bem com a vida independentemente dos desafios que temos pela frente.

Aos membros da banca examinadora da qualificação de mestrado: Rita, Márcia e Juca e aos membros da defesa: Sandra e Claudio, por aceitarem o convite e pelas inúmeras contribuições para a melhoria deste trabalho e construção do meu artigo.

À Fernanda Duarte, pelo conhecimento que me transmitiu durante esta caminhada, mas especialmente pela disposição de me ajudar e tornar possível a realização das principais análises contidas neste estudo. MUITO OBRIGADO FER!!

A professora Heloísa Sobreiro Selistre de Araújo, por abrir as portas do Laboratório de Biologia Molecular e permitir que eu fizesse minhas análises. Essa experiência foi de extrema valia para minha formação.

As meninas do laboratório de Biologia Molecular pelo auxílio nas análises e paciência para me ensinar os procedimentos, em especial: Rita, Kelly, Uliana e Patrícia e as técnicas Beth e Natália.

A minha comadre Ana Claudia Nunciato pela amizade e companheirismo. Mesmo no momento de tensão pré-prova do mestrado ainda conseguimos tomar um belo café da manhã na padaria com nosso motorista “Ney”.

Aos amigos Guilherme Borges Pereira e Rodrigo Ferro Magosso pelo apoio desde o momento que resolvi prestar a prova de mestrado e pela confiança em me ajudar a dar meus primeiros passos como docente.

Aos meus companheiros de Laboratório João Guilherme, Rafael, Anderson, Marcela, Toninho, Adriana, Rogério, Luana, Thaís, Melina e Cris pela ajuda nos experimentos e pela convivência durante esses dois anos. Ao técnico do laboratório José Alves da Silva pela ajuda nos experimentos e pelas risadas que sempre demos no laboratório. Aos companheiros de outros laboratórios Nuno, Amilton, Marcão, Salsicha, Mateus e Nandão.

A todos os amigos e pessoas que não participaram diretamente deste trabalho, mas que são fundamentais em minha vida, e indiretamente são responsáveis por esse momento importante.

“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio têm qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?”

**Fernando Pessoa**

## RESUMO

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da natação e do treinamento de força no processo inflamatório, tecido adiposo e perfil lipídico de ratos obesos. Sessenta ratos Wistar adultos (12 semanas) foram divididos em 6 grupos (n = 10 por grupo): Sed-C, dieta padrão sedentário; Sed-HL, dieta hiperlipídica sedentário; NT-C, dieta padrão treinado em natação; NT-HL, dieta hiperlipídica treinado em natação; TF-C, dieta padrão treinado em força; TF-HL, dieta hiperlipídica treinado em força. Foi utilizado um período de treinamento de 8 semanas. Durante este período os animais dos grupos de treinamento de força realizaram escaladas em uma escada de 1,1 m na vertical, com pesos atados às suas caudas. As sessões foram realizadas uma vez a cada três dias, com 4 a 9 escaladas com 8-12 movimentos dinâmicos por escalada. Os grupos de natação realizaram 60 min / dia, cinco dias por semana, com uma carga constante de peso de 5%, em tanques de 50 cm de altura e 30 cm de diâmetro. A dieta hiperlipídica aumentou a massa corporal, peso relativo dos tecidos adiposos (epidídimal, retroperitoneal, visceral e subcutâneo) e a área de adipócitos (epidídimal, retroperitoneal e visceral). Houve maior expressão de TNF-alfa e menor (não significativa) expressão de IL-10 no tecido adiposo visceral e efeitos deletérios no perfil lipídico devido à dieta rica em gordura. Os grupos de treinamento de força apresentaram menores valores de área de adipócitos nos tecidos visceral e retroperitoneal, menor expressão de TNF-alfa e benefícios no perfil lipídico. Os grupos de natação apresentaram menor área de adipócitos nos tecidos epididimal e retroperitoneal, maior expressão de IL-10 e benefícios no perfil lipídico. Estes resultados indicam os potenciais benefícios do treinamento força e da natação, como alternativas não farmacológicas para controlar os efeitos deletérios da dieta benefícios na área de adipócitos, perfil lipídico e processo inflamatório em ratos.

**Palavras-chave:** obesidade; treinamento de força; natação; inflamação; tecido adiposo; perfil lipídico.

## ABSTRACT

The aim of the present study was to investigate the effect of swimming and resistance training exercise on adipose tissue, inflammation and lipid profile in high-fat feeding rats. Wistar adult male rats were divided into 6 groups (n = 10 per group): Sed-C, sedentary chow diet; Sed-HL, sedentary high-fat diet; NT-C, swimming chow diet; NT-HL, swimming high-fat diet; TF-C, resistance training chow diet; TF-HL resistance training high-fat diet. An 8-week training period was used. During it period the animals of resistance training groups climbed a 1.1-m vertical ladder with weights attached to their tails. The sessions were performed once every 3 days, with 4–9 climbs and 8–12 dynamic movements per climb. Swimming groups performed 60 min/day, 5 days a week, with a constant overload of 5% body weight during 8 weeks in tanks of 50 cm of height and 30 cm of diameter. High fat-diet increased body weight, relative weight of adipose tissue (epididymal, retroperitoneal, visceral and subcutaneous) and adipose tissue area (epididymal, retroperitoneal and visceral). There was higher TNF-alpha expression and lower (not significant) IL-10 expression in visceral adipose tissue and negative change in lipid profile because of the high-fat diet. Resistance training presented lower values of visceral and retroperitoneal adipocyte area, lower TNF-alpha expression and changed lipid profile. Swimming presented lower epididymal and retroperitoneal adipocyte area, higher IL-10 expression and changed lipid profile. These results indicate the potential benefits of resistance training and swimming as non pharmacological alternatives to control the effects of high-fat diet on adipocyte area, lipid profile and inflammatory process in rats.

**Key words:** obesity, resistance training, swimming, inflammatory, adipose tissue, lipid profile.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGL	Ácidos graxos livres
AKT	Quinases serina e treonina
AMPK	Proteína quinase ativada por monofostato de adenosina
CCL2	Quimiocina ligante CC2
CM	Carregamento máximo
CT	Colesterol total
DMII	Diabetes mellitus tipo II
GLUT-4	Transportador de glicose tipo 4
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IκK	Complexo quinase IκB
IL-1β	Interleucina -1β
IL-1ra	Receptor antagonista de interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
iNOS	Óxido sintase induzível
IRS-1	Substrato 1 dos receptores de insulina
JNK	Quinase c-jun N- terminal
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
NF-κB	Fator de transcrição nuclear κB
NT-C	Grupo com dieta padrão treinado em natação
NT-HL	Grupo com dieta hiperlipídica treinado em natação

PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
PCR	Proteína C-reativa
PCR-RT	Reação em cadeia da polimerase – Tempo Real
RBP4	Proteína ligante de retinol
RE	Retículo endoplasmático
Sed-C	Grupo com dieta padrão sedentário
Sed-HL	Grupo com dieta hiperlipídica sedentário
SM	Síndrome metabólica
SOCS3	Citocinas supressoras de sinalização 3
TF-C	Grupo com dieta padrão treinado em força
TF-HL	Grupo com dieta hiperlipídica treinado em força
TGL	Triacilgliceróis
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral-alfa
TLR-4	Receptor do tipo Toll 4

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Sequência de primers.....	29
Tabela 02. Efeitos do exercício e da dieta no consumo alimentar e ingestão calórica. ....	34
Tabela 03. Carga máxima de carregamento nas semanas 1, 4 e 8.....	35
Tabela 04. Área de adipócitos epididimal, retroperitoneal e visceral.....	36
Tabela 05. Níveis séricos de Colesterol total, HDL e Triacilgliceróis.....	39

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01. Hipertrofia do tecido adiposo levando à inflamação crônica de baixa intensidade.....	10
FIGURA 02. A contração das fibras musculares promove a produção e liberação de IL-6.....	16
FIGURA 03. Exercício Físico inibe proteínas quinases que estão associadas com a resistência a ação da insulina.....	17
FIGURA 04. Desenho experimental.....	21
FIGURA 05. Treinamento de natação.....	22
FIGURA 06. Cronograma do treinamento de natação.....	22
FIGURA 07. Treinamento de Força.....	23
FIGURA 08. Cronograma do treinamento de força.....	24
FIGURA 09. Gel de agarose que mostra a integridade do RNA.....	27
FIGURA 10. Curva de MELT original dos ciclos do PCR-RT do gene IL-10 no tecido adiposo visceral.....	30
FIGURA 11. Curva de amplificação original dos ciclos do PCR-RT do gene GAPDH no tecido adiposo visceral.....	30
FIGURA 12. Evolução da massa corporal.....	33
FIGURA 13. Peso relativo de tecido adiposo.....	37
FIGURA 14. Expressão gênica de IL-10 e TNF-alfa.....	38

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Justificativa.....	3
1.2 Objetivo .....	4
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	5
2.1 Obesidade e síndrome metabólica .....	5
2.2 Obesidade e Inflamação.....	7
2.2.1 Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa).....	11
2.2.2 Interleucina 10 (IL-10).....	12
2.3 Obesidade, Inflamação e exercício.....	13
3. HIPÓTESE.....	19
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	20
4.1 Animais.....	20
4.2 Dieta.....	20
4.3 Grupos experimentais.....	21
4.4 Protocolos de treinamento .....	21
4.4.1 Protocolo de natação.....	21
4.4.2 Protocolo de treinamento de força .....	23
4.5 Coleta do tecido adiposo .....	24
4.6 Perfil lipídico .....	25
4.7 Determinação da área de adipócitos .....	25
4.8 Quantificação da expressão gênica.....	25
4.8.1 Extração do RNA total do tecido adiposo visceral.....	26
4.8.2 Quantificação do RNA total.....	26
4.8.3 Determinação da integridade do RNA .....	27
4.8.4 Transcrição reversa (cDNA) .....	27
4.8.5 Reação em cadeia da polimerase – tempo real (PCR-RT) .....	28
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
6. RESULTADOS.....	33
6.1 Massa Corporal, consumo alimentar e ingestão calórica .....	33
6.2 Evolução da carga de carregamento máximo.....	34
6.3 Peso relativo de tecido adiposo e área de adipócitos .....	35
6.4 Expressão gênica.....	37
6.5 Perfil lipídico .....	39

7. DISCUSSÃO .....	41
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46
9. REFERÊNCIAS.....	47
ANEXO .....	54

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente existe uma grande preocupação com o acúmulo do tecido adiposo branco. Uma das principais razões é o fato do aumento exacerbado deste tecido, em função de um significativo desequilíbrio entre consumo e gasto energético, estar diretamente relacionado à inflamação crônica de baixa intensidade (Wellen & Hotamisligil, 2003; Otto & Lane, 2005; Hajer, Van Haeften & Visseren, 2008; Vieira *et al.*, 2009; Gregor & Hotamisligil, 2010).

Estudos têm confirmado que, sinais metabólicos advindos de células especializadas (adipócitos) iniciam a resposta inflamatória induzindo uma alteração na homeostase metabólica (Gregor & Hotamisligil, 2010) através da secreção de inúmeras citocinas e adipocinas (Wellen & Hotamisligil, 2003; Hajer, Van Haeften & Visseren, 2008). Além disso, existem evidências mostrando que o tamanho do adipócito pode ser um fator determinante para a secreção de adipocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), entre outros. O principal agravante dessa situação é que muitas doenças estão sendo associadas à inflamação crônica de baixa intensidade. Entre elas estão a resistência à ação da insulina, a síndrome metabólica (SM), o diabetes mellitus tipo II (DMII), e a doença cardiovascular (Mokdad *et al.*, 2003; Petersen & Pedersen, 2005; Foster-Schubert & Cummings, 2006; Tock *et al.*, 2006).

Recentemente houve um grande aumento no interesse dos pesquisadores em investigar estratégias para prevenir ou atenuar os efeitos do acúmulo do tecido adiposo e da inflamação crônica de baixa intensidade associados à obesidade (Petersen & Pedersen, 2005; Arslan, Erdur & Aydin, 2010; Gregor & Hotamisligil, 2010). O exercício físico é considerado um importante fator ambiental para regular a massa corporal, bem como para reduzir o processo inflamatório crônico em humanos (Pedersen, 2006; Woods, Vieira & Keylock, 2006; Vieira *et al.*, 2009) e animais (Bradley *et al.*, 2008). Portanto, o exercício físico tem se tornado uma importante estratégia de intervenção não-farmacológica no combate ao sobrepeso e a obesidade (Saris *et al.*, 2003; Sene-Fiorese *et al.*, 2008).

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa demonstrou que o exercício de natação intermitente foi mais efetivo que o exercício de natação contínuo na redução da adiposidade em ratos alimentados com dieta hiperlipídica (Sene-Fiorese *et al.*, 2008). Bradley *et al.* (2008), analisando o efeito da corrida voluntária em ratos

induzidos à obesidade através da ingestão de dieta hiperlipídica, observaram que esse tipo de atividade física se mostrou capaz de atenuar a inflamação do tecido adiposo branco visceral, aumentando a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina. Além disso, tem sido demonstrado na literatura que o exercício em esteira pode melhorar a condição inflamatória tanto em ratos obesos quanto em ratos magros e saudáveis (Gomez-Merino *et al.*, 2007; Sakurai *et al.*, 2009).

Entre as modalidades de exercício, destaca-se o treinamento força. Evidências têm indicado que este tipo de exercício pode ser uma eficiente ferramenta na redução dos depósitos de tecido adiposo (Corriveau *et al.*, 2008; Leite *et al.*, 2009; Pighon *et al.*, 2009). Contudo, os efeitos diretos do treinamento resistido no processo inflamatório crônico de baixa intensidade associado à obesidade ainda necessita de maiores esclarecimentos. Além disso, não foram encontrados estudos comparando exercícios contínuos aeróbios de moderada intensidade e longa duração com protocolos de treinamento força de alta intensidade e curta duração em ratos obesos.

## 1.1 Justificativa

O aumento exponencial no número de obesos em todo o mundo elevou a preocupação da comunidade científica e profissionais da área da saúde, especialmente com relação às doenças crônico-degenerativas associadas.

Doenças crônico-degenerativas como diabetes mellitus tipo II, hipertensão, aterosclerose, esteatose hepática não alcoólica, e até alguns tipos de câncer, que em conjunto caracterizam a síndrome metabólica, estão acometendo mais pessoas a cada dia, independentemente de classe social, idade e gênero. Nesse sentido, o principal problema é o fato destas doenças associadas à obesidade serem responsáveis por diminuir drasticamente a qualidade, bem como a expectativa de vida das pessoas.

Devido a estes efeitos deletérios, existe um crescente interesse em investigar os mecanismos fisiológicos envolvidos e estabelecer estratégias para prevenir e tratar a obesidade e as comorbidades associadas.

Apesar de ainda não existir um consenso sobre a etiologia da síndrome metabólica, parece estar claro na literatura que a inflamação crônica de baixa intensidade originada a partir do excesso de tecido adiposo, é um fator que está presente na maioria das doenças que compõem essa síndrome. Sendo assim, parece de extrema relevância estudar mecanismos e estratégias que possam reverter ou atenuar o quadro inflamatório em obesos.

O exercício físico tem se mostrado uma ferramenta capaz de promover inúmeros benefícios na prevenção e no tratamento da obesidade, inclusive na redução do processo inflamatório crônico de baixa intensidade. Por conseguinte, algumas modalidades de exercício são preconizadas para auxiliar no tratamento da obesidade, como por exemplo, exercícios aeróbios, de flexibilidade e treinamento de força.

O treinamento de força tem ganhado espaço devido ao grande aumento no número de evidências que apontam seus efeitos benéficos em indivíduos saudáveis, atletas ou portadores de doenças como a obesidade. No entanto, seu efeito direto no processo inflamatório crônico ainda não foi esclarecido, mesmo em modelos experimentais. Além disso, faltam investigações com animais que comparem diferentes protocolos de exercício como o treinamento aeróbio de

moderada intensidade e longa duração e o treinamento de força de alta intensidade e curta duração.

## **1.2 Objetivo**

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da natação e do treinamento de força na expressão gênica de TNF-alfa e IL-10, área de adipócitos e perfil lipídico em ratos alimentados com dieta hiperlipídica.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Obesidade e síndrome metabólica

A Organização Mundial de Saúde, desde 1985, considera a obesidade uma doença, que atualmente atinge índices alarmantes, tornando-a assim, um sério problema mundial de saúde pública (Mokdad *et al.*, 2003). Dados recentes estimam que aproximadamente 500 milhões de pessoas adultas (acima de 20 anos) sejam obesas no mundo, das quais 205 milhões são homens (9,8%) e 297 milhões são mulheres (13,8%) (Finucane *et al.*, 2011). O agravante é que a perspectiva para o futuro é de aumento iminente destes números, caso não ocorra nenhum tipo de intervenção (Gregor & Hotamisligil, 2010).

No Brasil, segundo dados divulgados pelo IBGE (2010), a incidência de obesidade é de 12,4% e 16,9% em homens e mulheres, respectivamente. O sobrepeso, por sua vez, atinge metade dos adultos em todas as regiões do país, com destaque para o Sul (56,8% dos homens, 51,6% das mulheres) e Sudeste (52,4 e 48,5% para homens e mulheres respectivamente). De acordo com o mesmo levantamento, o problema atinge mais de 30% das crianças entre cinco e nove anos de idade e cerca de 20% dos jovens entre 10 e 19 anos.

Ao longo dos últimos 50 mil anos, os seres humanos se beneficiaram da capacidade de armazenar gordura, uma vez que, o armazenamento de energia no tecido adiposo foi uma adaptação chave para a sobrevivência do homem, pois quando a disponibilidade de alimentos era escassa, essa reserva energética armazenada na forma de gordura se tornava essencial. Entretanto, nas últimas décadas ocorreram mudanças substanciais no estilo de vida do homem, incluindo o aumento da ingestão calórica e redução da atividade física. Nesse sentido, este novo estilo de vida ultrapassou a capacidade de adaptação ao ambiente pelo genoma, tornando a obesidade uma epidemia mundial, atingindo pessoas de diferentes níveis socioeconômicos e em todas as fases da vida (Hansen *et al.*, 2007; Heber, 2010).

A obesidade foi definida pela Organização Mundial de Saúde em 2000 como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) que represente risco a saúde (Who, 2000). Contudo, o aumento exponencial na prevalência da obesidade e o conseqüente interesse dos pesquisadores em estudar essa doença

permitiu a ampliação desse conceito. Hoje, essa enfermidade pode ser definida como de origem multifatorial, resultante de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e psicológicos, proporcionando o acúmulo excessivo de energia sob a forma de gordura no organismo (Yadav, Akobeng & Thomas, 2000; Pereira, Francischi & Lancha Jr, 2003).

Recentes investigações associam a obesidade a outras doenças crônico-degenerativas, tais como dislipidemia, hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo II (DMII), hipertensão, aterosclerose e mais recentemente a esteatose hepática não alcoólica e alguns tipos de câncer, que em conjunto contribuem para o aumento da morbimortalidade em todo o mundo. Essas alterações em conjunto compreendem o diagnóstico da síndrome metabólica (SM). Assim como a obesidade, a SM tem sua etiologia associada à fatores genéticos e ambientais. Além disso, sua prevalência também vem crescendo de forma alarmante (Foster-Schubert & Cummings, 2006; Tock *et al.*, 2006; Dâmaso, 2009).

Gerald Reaven (1988) foi o primeiro autor a descrever a SM. Na oportunidade o autor propôs que a resistência à ação da insulina seria o alvo central da etiologia do DMII, da doença coronariana e da hipertensão. No entanto, evidências mais recentes apontam para uma relação muito próxima entre SM e obesidade, especialmente a obesidade central ou visceral (Despres & Lemieux, 2006).

Nesse contexto, em uma revisão de literatura, Oda (2008a) apontou diversos biomarcadores comuns entre obesidade e síndrome metabólica: IMC (obesidade), circunferência de cintura (obesidade abdominal), área e volume dos adipócitos viscerais (obesidade visceral), gordura hepática (gordura ectópica), leptina (desordens endócrinas), TNF-alfa (inflamação), e acúmulo de macrófagos (modificações histológicas).

Evidências demonstram também que a obesidade visceral, associada a fatores genéticos e ambientais tais como fumo e estresse, é componente essencial na fisiopatologia da SM (Miranda *et al.*, 2005; Despres & Lemieux, 2006; Dâmaso, 2009). Em contrapartida, outros achados afirmam que ainda não está claro qual é o principal desencadeador da SM (Volp *et al.*, 2008; Calcaterra *et al.*, 2009) e que a falta de um consenso para definição da mesma coloca em risco seu diagnóstico (Oda, 2008b).

As luzes destes fatos, ainda são necessários mais estudos para elucidar por completo a fisiopatologia da SM, bem como sua real relação com a obesidade. Nesse sentido, torna-se importante o estudo da inflamação crônica de baixa intensidade, em razão de inúmeras evidências apontarem sua relação com a obesidade e a SM (Despres & Lemieux, 2006; Pedersen, 2006; Volp *et al.*, 2008; Galic, Oakhill & Steinberg, 2010; Gregor & Hotamisligil, 2010).

## **2.2 Obesidade e inflamação**

Durante décadas pensou-se no tecido adiposo como um órgão com papel crucial apenas na regulação da homeostase dos ácidos graxos do organismo. Em períodos de abundância de calorias, os ácidos graxos livres são armazenados na forma de triacilglicerol através da sua esterificação com glicerol e são liberados de volta para a circulação em tempos de escassez de energia (Galic, Oakhill & Steinberg, 2010).

Foi com a descoberta da leptina, hormônio regulador da ingestão de alimentos e do balanço energético (Zhang *et al.*, 1994) e a confirmação da secreção de proteínas envolvidas na regulação do metabolismo, como o fator de necrose tumoral (TNF-alfa), identificada como um regulador negativo da transdução do sinal de insulina (Hotamisligil, Shargill & Spiegelman, 1993), que o tecido adiposo branco passou a ser considerado um órgão secretor. Além disso, o tecido adiposo possui capacidade de regulação do armazenamento e da distribuição de gordura, comunicação com o sistema nervoso central e trato gastrointestinal, além de desempenhar importante papel na resposta inflamatória tanto em condições autócrinas quanto parácrinas ou endócrinas (Duarte *et al.*, 2008; Heber, 2010).

A partir desse momento houve um aumento do interesse dos pesquisadores em aprofundar os estudos relacionados ao tecido adiposo. Atualmente mais de cinquenta produtos derivados dos adipócitos já foram isolados e caracterizados (Tilg & Moschen, 2006). Nesse sentido, estudos experimentais mostraram que ratos obesos aumentam não apenas os níveis de TNF-alfa, mas também de outras adipocinas pró-inflamatórias incluindo interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), quimiocina ligante CC 2 (CCL2), entre outras (Gregor & Hotamisligil, 2010). Em contrapartida, ratos obesos diminuem os níveis de adipocinas antiinflamatórias como a interleucina-10 (IL-10) (Arslan, Erdur & Aydin,

2010). Além disso, sabe-se hoje que além do tecido adiposo, outros tecidos estão sujeitos à inflamação em indivíduos obesos, dentre eles é possível citar o fígado, o pâncreas, o cérebro e os músculos (Gregor & Hotamisligil, 2010).

Como órgão secretor, o tecido adiposo apresenta diversas particularidades. Encontra-se disperso pelo organismo, em depósitos sem ligação física entre si, cuja atividade secretória é regulada por mecanismos humorais e hormonais, não totalmente esclarecidos. Nesses depósitos individuais, encontram-se vários tipos de células (macrófagos, fibroblastos, pré - adipócitos e adipócitos) com atividade secretória variável. Os produtos secretados pelo tecido adiposo, também podem ser produzidos por outros tecidos, tornando difícil a determinação da contribuição do tecido adiposo para os níveis de citocinas circulantes. Além disso, os mecanismos moleculares de síntese e exocitose destes produtos não estão ainda totalmente esclarecidos (Costa & Duarte, 2006).

Segundo Heber (2010), a localização da gordura corporal também tem implicações significativas para os riscos à saúde, sendo que os mais altos riscos estão associados à obesidade abdominal. O rápido ganho de peso pode provocar a hiperplasia dos adipócitos, ou seja, o aumento do número de células de gordura. Este aumento é infundo, podendo ultrapassar a capacidade de suprimento de sangue para estas células, com a possibilidade de interação com monócitos atraídos a partir da medula óssea.

Estudos recentes mostram que a hipertrofia dos adipócitos, ou em outras palavras, o aumento do volume da célula adiposa, decorrente do acúmulo excessivo de triacilgliceróis, são altamente correlatas com a obesidade e acarreta uma infiltração e ativação de macrófagos no tecido adiposo, culminando no aumento do processo inflamatório crônico de baixa intensidade (Galic, Oakhill & Steinberg, 2010; Gregor & Hotamisligil, 2010; Heber, 2010).

Pesquisadores têm apontado que o processo inflamatório induzido por um superávit metabólico está fora do paradigma clássico de inflamação que é definido pelos seus principais sinais: vermelhidão, inchaço, calor e dor. Além disso, essa resposta clássica é associada a um aumento da taxa metabólica basal e representa uma resposta rápida e localizada do sistema imune no local da lesão ou infecção. Normalmente, a injúria é removida ou neutralizada, e a inflamação reduzida. No entanto, a natureza da resposta inflamatória encontrada em obesos é diferente (Gregor & Hotamisligil, 2010).

Nesse sentido, Galic, Oakhill & Steinberg (2010) assinalam que, no tecido adiposo magro residem macrófagos que são caracterizados pela expressão de genes Ym-1, arginase-1, além da adipocina antiinflamatória IL-10, responsáveis pelo aumento da capacidade de reparação de tecidos e angiogênese. Esses macrófagos são descritos como M2 ou “ativados alternativamente”. Porém, os últimos achados têm evidenciado que a expansão do tecido adiposo provoca a infiltração de macrófagos M1 ou “classicamente ativados”. Estes são geralmente recrutados para os locais de lesão tecidual e sua presença em estado pró-inflamatório tem sido relatada, aumentando a expressão de óxido sintase induzível (iNOS) e TNF-alfa, entre outros fatores.

Heber (2010) vai além, ao afirmar que, estímulos como excesso de alimentação, inatividade física e envelhecimento contribuem para a hipersecreção de adipocinas, resultando na inflamação crônica de baixa intensidade. Apesar de ainda existirem discussões na literatura, aparentemente esse quadro inflamatório está diretamente relacionado à etiologia da resistência à insulina, DMII e de outras doenças que compõem a SM.

Entretanto, outros estudos apontam que defeitos na ação da insulina em diferentes tecidos (músculo, fígado e tecido adiposo) são responsáveis pelo aumento do processo inflamatório crônico de baixa intensidade. O fato é que independentemente do fator desencadeador, a relação entre resistência à ação da insulina e inflamação é bidirecional. (Volp *et al.*, 2008).

Além disso, a hipertrofia dos adipócitos, especialmente dos viscerais, que são mais ativos, está relacionada com a resistência ao efeito antilipolítico da insulina e aumento da ação das catecolaminas, devido ao aumento da expressão de beta adrenoreceptores (beta3) e diminuição da expressão de alfa2 adrenorreceptor, aumentando o fluxo dos ácidos graxos não esterificados para o fígado, via veia porta hepática culminando em maior produção de glicose hepática, redução da degradação de apolipoproteína B e aumento da produção de triacilgliceróis. Todas essas alterações descritas (alteração nos mecanismos de síntese e oxidação de lipídios bem como sua função secretória) são fatores que indicam o envolvimento do tecido adiposo com a fisiopatologia da SM (Despres & Lemieux, 2006; Dâmaso, 2009).

A partir desses fatos, amplamente discutidos na literatura, é possível sugerir que a obesidade provoca um desequilíbrio na homeostase metabólica do

tecido adiposo, promovendo alterações na secreção de adipocinas e favorecendo o desenvolvimento de resistência à insulina. Assim, a hipertrofia dos adipócitos induz à infiltração de macrófagos e aumento da inflamação com produção aumentada de adipocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e IL-6. Isto é acompanhado por um aumento da liberação de ácidos graxos livres e desregulação da secreção de leptina, adiponectina, resistina e proteína ligante de retinol (RBP4). Juntas, essas substâncias derivadas dos adipócitos e macrófagos podem agir de forma parácrina ou autócrina, agravando a inflamação do tecido adiposo. No nível sistêmico, a secreção alterada de adipocinas pode levar ao aumento na ingestão alimentar e redução do gasto energético através de ações no hipotálamo. Além disso, a sensibilidade à insulina diminui no músculo e no fígado através do aumento ectópico da deposição de lipídeos associado ao desenvolvimento da inflamação crônica de baixa intensidade (Galic, Oakhill & Steinberg, 2010). O resumo destes mecanismos está ilustrado na figura 1.

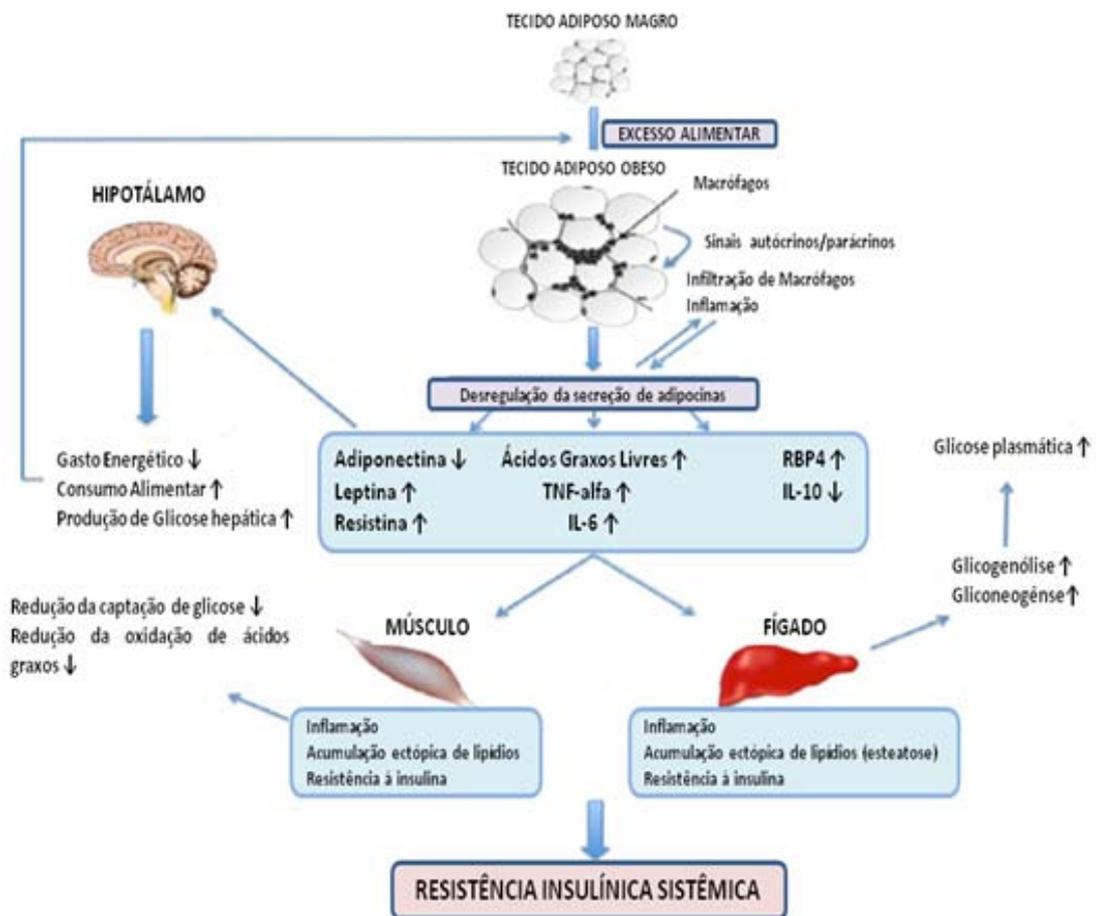


Figura 1. Hipertrofia do tecido adiposo induz a infiltração e proliferação de macrófagos e alteração na secreção de adipocinas levando à inflamação crônica de

baixa intensidade. Este quadro, associado ao aumento de ácidos graxos livres circulantes, provoca aumento de ingestão alimentar, diminuição do gasto energético, além da alteração na homeostase de tecidos periféricos como músculo e fígado promovendo acúmulo ectópico de gordura, inflamação e resistência à insulina. Adaptada de Galic, Oakhill & Steinberg (2010).

### **2.2.1 Fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa)**

TNF-alfa é uma citocina pró-inflamatória (Arslan, Erdur & Aydin, 2010), sintetizada como uma proteína transmembrana com massa molecular de 26 kDa. Esta passa por uma clivagem antes de ser liberada para a circulação como uma molécula solúvel de 17 kDa (Galic, Oakhill & Steinberg, 2010).

Estudos indicam que a hipertrofia do tecido adiposo leva ao aumento da expressão de TNF-alfa (Gregor & Hotamisligil, 2010), tendo ações predominantemente autócrinas e parácrinas (Costa & Duarte, 2006).

Originalmente pensava-se que, a razão para o aumento observado dos níveis séricos desta citocina em indivíduos obesos fosse a superprodução realizada pelo excesso de tecido adiposo. Entretanto, atualmente tem sido reconhecido que esse aumento é devido à infiltração de macrófagos M1 no tecido adiposo (Arslan, Erdur & Aydin, 2010; Galic, Oakhill & Steinberg, 2010; Heber, 2010).

Independentemente do agente para o aumento de TNF-alfa, inúmeros achados demonstraram que níveis elevados desta citocina estão relacionados com a resistência à insulina (Arslan, Erdur & Aydin, 2010) e conseqüentemente com a etiologia do DMII, (Pedersen, 2006; Volp *et al.*, 2008; Dâmaso, 2009; Galic, Oakhill & Steinberg, 2010; Gregor & Hotamisligil, 2010).

O TNF-alfa parece ter papel importante na fisiopatologia da resistência à insulina através da diminuição da expressão à superfície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4), fosforilação do substrato 1 dos receptores de insulina (IRS-1) e fosforilação específica do receptor da insulina (Costa & Duarte, 2006; Arslan, Erdur & Aydin, 2010).

Galic, Oakhill & Steinberg (2010) em uma revisão de literatura ampliaram a gama de mecanismos que envolvem o TNF-alfa, com a resistência a ação da insulina incluindo bases moleculares como a inibição da capacidade de sinalização da IRS-1 através da ativação de quinases serina tais como a quinase c-Jun N-terminal (JNK) ou complexo quinase I $\kappa$ B (I $\kappa$ K), além de aumentar a expressão de

citocinas supressoras da sinalização 3 (SOCS3). O TNF-alfa também reduz a oxidação de ácidos graxos em hepatócitos e músculo esquelético por meio de efeitos mediados pela indução da proteína fosfatase 2C e supressão da quinase ativada por AMP (AMPK). As taxas reduzidas de oxidação dos ácidos graxos são acompanhadas por acúmulo de lipídios bioativos, como triacilgliceróis, que por sua vez, são conhecidas por ativar a proteína quinase C e inibir a função do IRS.

Uma investigação recente confirmou que uma dieta hiperlipídica (46% das calorias totais provenientes de gordura) aumenta a expressão de TNF-alfa, IκK e outros fatores que caracterizam o aumento do processo inflamatório no tecido adiposo de camundongos. E mais, os achados desse estudo evidenciaram que o aumento no processo inflamatório está associado a aumentos concomitantes nos níveis de insulina, leptina e glicose, reforçando a relação do processo inflamatório crônico de baixa intensidade com a resistência à ação da insulina (Bradley *et al.*, 2008). Estudos com humanos também demonstraram que o excesso de peso (IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>) contribui para o aumento dos níveis séricos de TNF-alfa, apresentando correlação inversa entre o aumento desta citocina e o metabolismo da glicose (Winkler *et al.*, 2003).

Adicionalmente, o TNF-alfa parece ativar o fator de transcrição nuclear κB (NF-κB), o que leva a uma série de alterações inflamatórias no tecido vascular. Essas alterações inflamatórias do tecido vascular têm mostrado resultar em disfunção endotelial e hipertensão (Lyon, Law & Hsueh, 2003).

Entretanto, diversos estudos demonstraram que a redução de peso e mais especificamente, a redução de gordura visceral pode aumentar os níveis de adipocinas antiinflamatórias como adiponectina e IL-10 e reduzir os níveis de adipocinas pró-inflamatórias tais como TNF-alfa, resistina e IL-6 (Petersen & Pedersen, 2005; Pedersen, 2006; Bradley *et al.*, 2008; Arslan, Erdur & Aydin, 2010; Galic, Oakhill & Steinberg, 2010; Moschen *et al.*, 2010).

### **2.2.2 Interleucina-10 (IL-10)**

A IL-10 é uma citocina antiinflamatória, com massa molecular de 17 kDa em sua forma solúvel, sendo produzida principalmente por macrófagos e linfócitos (Arslan, Erdur & Aydin, 2010). Evidências apontam que no tecido adiposo a IL-10 é produzida por macrófagos M2, principalmente em indivíduos magros (Galic, Oakhill

& Steinberg, 2010). Sua principal função parece ser a regulação do sistema imune, inibindo significativamente a expressão e/ou síntese de citocinas ou adipocinas pró-inflamatórias por meio de feedback negativa (Choi *et al.*, 2007; Volp *et al.*, 2008).

Segundo Nishida *et al.* (2007) a IL-10 tem propriedades antiinflamatórias multifacetadas, incluindo a inibição da atividade de macrófagos e células T, além de apresentar um efeito protetor contra aterogênese. Foi demonstrado claramente na literatura que a adiponectina, uma importante adipocina antiinflamatória, induz a expressão de IL-10 em macrófagos humanos. E mais, aparentemente, os efeitos anti-aterogênicos da adiponectina são parcialmente mediados pela IL-10 (Choi *et al.*, 2007; Nishida *et al.*, 2007; Volp *et al.*, 2008).

Choi *et al.* (2007), avaliaram em trezentos e doze indivíduos coreanos a associação de marcadores antiinflamatórios (IL-10 e adiponectina) e pró-inflamatórios (IL-6 e proteína C reativa (PCR)) com a síndrome metabólica. Os achados deste estudo demonstraram que altos níveis de adiponectina e IL-10 e baixos níveis de PCR e IL-6 têm relação inversa com a síndrome metabólica.

Evidências indicam que, baixos níveis de IL-10 estão relacionados ao desenvolvimento de outras doenças como, por exemplo, a insuficiência cardíaca. A diminuição da concentração plasmática de IL-10 tem sido correlacionada positivamente com uma diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Além disso, em animais com insuficiência cardíaca pós infarto do miocárdio, a taxa de produção de IL-10 foi recentemente demonstrada como um indicador preciso do grau de disfunção ventricular (Batista *et al.*, 2009).

Recentemente Ropelle *et al.* (2010) demonstraram que a IL-10 pode exercer importante ação antiinflamatória no sistema nervoso central. Os achados destes autores sugerem que a IL-10 e a IL-6 inibem a ação inflamatória do I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B no hipotálamo de ratos obesos, aumentando a sensibilidade a ação da leptina e da insulina nos neurônios dessa região, culminando em diminuição da ingestão calórica e melhora no controle do balanço energético.

### **2.3 Obesidade, inflamação e exercício**

Nas últimas décadas tem ocorrido um aumento exponencial no número de pessoas obesas, tornando a obesidade um problema de saúde pública. Essa doença tem sido classificada como uma desordem primariamente de alta ingestão

energética. No entanto, evidências sugerem que a etiologia da obesidade também está relacionada ao baixo gasto energético, sendo que a inatividade física da vida moderna parece ser o principal fator associado ao crescimento dessa doença nas sociedades industrializadas. Estudos epidemiológicos e de coorte têm demonstrado forte associação entre obesidade e inatividade física, bem como tem sido descrita a associação inversa entre atividade física, índice de massa corpórea (IMC), razão cintura-quadril (RCQ) e circunferência de cintura (Ciolac & Guimarães, 2004).

Sabe-se que, para modificar o quadro da obesidade é preciso que o gasto total de energia diário supere o consumo, condição chamada de balanço energético negativo, causando assim, a diminuição da massa adiposa. (Hannibal *et al.*, 2010). Nesse sentido, a literatura tem dado suporte a importância da prática regular de atividade física como um fator fundamental para a prevenção ou tratamento do sobrepeso e da obesidade (Dâmaso, 2009).

A recomendação do Colégio Americano de Ciências do Esporte é que indivíduos que desejam manter sua massa corporal estável devem realizar de 150 a 200 minutos de exercício físico por semana gerando um gasto calórico em torno de 1200 a 2000 kcal por semana. Já indivíduos que estão com sobrepeso ou são obesos e precisam obter uma perda de peso significativa devem realizar de 250 a 300 minutos de exercício físico por semana com gasto calórico estimado em 2000 kcal por semana (Donnelly *et al.*, 2009). No entanto, é importante ressaltar que, inúmeras evidências destacam que para um emagrecimento significativo e duradouro é essencial a associação do exercício físico com uma dieta hipocalórica (500-1000 kcal/dia), em outras palavras, parece que somente o gasto calórico advindo do exercício físico não é suficiente para o sucesso de um programa de intervenção para tratar a obesidade (Ciolac & Guimarães, 2004; Hansen *et al.*, 2007; Donnelly *et al.*, 2009; Hannibal *et al.*, 2010).

Diversas modalidades de exercícios são recomendadas para controlar ou promover a perda de massa corporal, tais como: exercício aeróbio, treinamento de força e flexibilidade. Contudo, ainda não está claro na literatura qual modalidade é mais eficiente para a prevenção e tratamento da obesidade. Adicionalmente, ainda existem divergências sobre qual seria a melhor intensidade e volume de exercício (Donnelly *et al.*, 2009; Hannibal *et al.*, 2010).

Nos últimos anos, têm crescido o interesse dos pesquisadores sobre outros possíveis benefícios do exercício no tratamento da obesidade. Nesse

contexto, vários benefícios já foram descritos na literatura como o aumento ou manutenção da massa magra, controle da pressão arterial, melhora da aptidão cardiorrespiratória, do perfil lipídico, da composição corporal, da sensibilidade à ação da insulina, além de atenuar o processo inflamatório (Hansen *et al.*, 2007; Donnelly *et al.*, 2009).

Diante dos fatos citados e, refletindo sobre o escopo da presente investigação, inúmeras evidências têm apontado o exercício físico como importante agente estimulador de respostas antiinflamatórias, podendo auxiliar no controle da inflamação crônica de baixa intensidade e conseqüentemente diminuir os riscos das doenças crônicas associadas como DMII, hipertensão e aterosclerose (Petersen & Pedersen, 2005; Pedersen, 2006; Woods, Vieira & Keylock, 2006; Gomez-Merino *et al.*, 2007; Bradley *et al.*, 2008; Corriveau *et al.*, 2008; Dâmaso, 2009; Sakurai *et al.*, 2009).

Petersen & Pedersen (2005) em uma revisão de literatura afirmaram que o exercício físico regular pode proteger contra doenças associadas à inflamação crônica de baixa intensidade. Este efeito crônico do exercício pode ser atribuído à resposta antiinflamatória induzida pelo efeito repetido de uma sessão aguda de exercício, que é parcialmente mediada pela IL-6 derivada do músculo esquelético. Esta citocina tem características dúbias, podendo ser pró ou antiinflamatória. Concentrações fisiológicas de IL-6 parecem estimular o aparecimento na circulação das citocinas antiinflamatórias: receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) e IL-10, além de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, podendo reduzir seus efeitos deletérios. Além disso, a IL-6 parece estimular a lipólise, bem como a oxidação das gorduras, como está representado na figura 2.

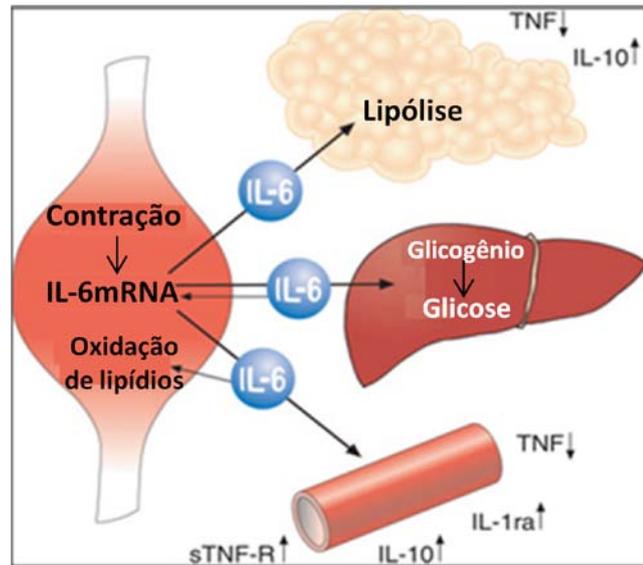


Figura 2. A contração das fibras musculares promove a produção e liberação de IL-6, que induz a vários efeitos metabólicos como o aumento da lipólise e a oxidação de lipídios, além de estar envolvida na homeostase da glicose durante o exercício. A IL-6 tem um forte efeito antiinflamatório e também pode inibir os efeitos deletérios do TNF-alfa. Adaptada de Petersen & Pedersen (2005)

Segundo outra interessante revisão de literatura, os benefícios do exercício são claros frente aos efeitos deletérios do processo inflamatório no músculo esquelético. Como foi dito anteriormente o excesso de ácidos graxos livres associados ao processo inflamatório crônico de baixa intensidade podem provocar resistência à ação da insulina no músculo esquelético. Resumidamente os mecanismos que explicam este quadro são a ativação de quinases, especialmente I $\kappa$ B e JNK. A I $\kappa$ B pode interferir na sinalização de insulina através de pelo menos duas vias: primeiro, fosforilando diretamente os substratos do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2) em resíduos de serina; segundo, ela pode ativar indiretamente o NF $\kappa$ B, um fator de transcrição que, entre outros alvos, pode estimular a produção de vários mediadores inflamatórios, incluindo o TNF-alfa e iNOS. Já a JNK também pode interferir negativamente na sinalização da insulina, fosforilando o IRS-1 e o IRS-2 em serina. O exercício físico parece agir reduzindo a expressão e/ou atividade destas proteínas intracelulares de efeito negativo sobre a via de sinalização da insulina, aumentando a sensibilidade à insulina e melhorando a captação de glicose pelo músculo esquelético (Pauli *et al.*, 2009) como mostra a figura 3.

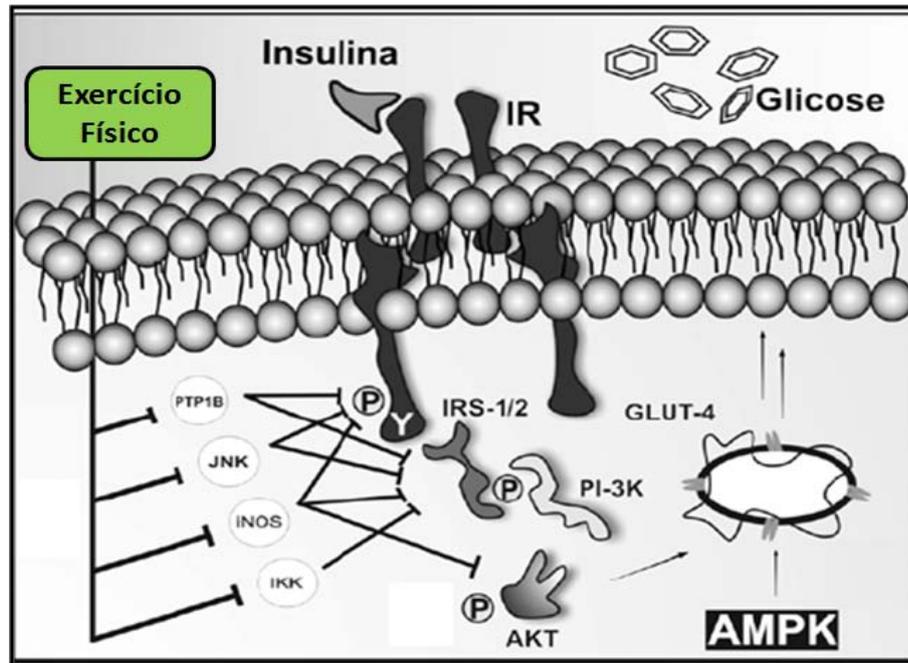


Figura 3. Exercício Físico inibe proteínas quinases que estão associadas com a resistência à ação da insulina como JNK, iNOS e IκK, aumentando a sensibilidade a esse hormônio bem como a aumentando a captação de glicose. Adaptada de Pauli et al. (2009).

Estudos com animais têm sido muito importantes para tentar elucidar os diferentes efeitos do exercício físico no processo inflamatório crônico de baixa intensidade associado à obesidade. Assim, Bradley et al. (2008), utilizando camundongos induzidos a obesidade com quatro semanas de dieta hiperlipídica, analisaram o efeito de seis semanas de corrida voluntária na expressão de TNF-alfa, proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e IκK no tecido adiposo visceral afim de verificar a tolerância à glicose e a sensibilidade a insulina nesses animais. Os resultados desse estudo sugerem que o exercício reduz parcialmente a adiposidade, reverte a resistência à insulina e diminui a inflamação do tecido adiposo visceral, induzida pela dieta hiperlipídica, apesar do consumo continuado da mesma.

Em outra investigação com camundongos Vieira et al. (2009) verificaram os efeitos de uma dieta pobre em gorduras, do exercício físico e da combinação dos dois no processo inflamatório em animais induzidos a obesidade com seis semanas de ingestão de dieta hiperlipídica. Nesse estudo, os animais realizaram exercício físico em esteira, cinco vezes por semana, por 6 ou 12 semanas, 40 min/dia, com intensidade de 65–70%  $VO_{2max}$ . Os achados desta investigação mostraram

claramente que a associação de uma dieta pobre em gorduras e o exercício físico, tanto com 6 ou 12 semanas de intervenção, promove redução do tecido adiposo branco visceral e culmina em uma redução do quadro inflamatório, através da diminuição da expressão gênica de MCP-1, e TNF-alfa, além, de reduzir as complicações metabólicas associadas à obesidade. Além disso, quando comparados com os animais que apenas ingeriram uma dieta pobre em gorduras, os animais exercitados atenuaram o aumento da adiposidade, da expressão de MCP-1 e da esteatose hepática não alcoólica.

Contudo, um estudo de Lira et al. (2010) demonstrou que o excesso de exercício físico aeróbio pode ser prejudicial. Os autores realizaram um protocolo progressivo de exercício em esteira com ratos *Wistar*, durante onze semanas, onde os animais aumentaram gradativamente a intensidade e o volume de exercício ao longo das semanas de treinamento, até chegarem a uma intensidade de 25 (m.min<sup>-1</sup>) durante 60 minutos, na quarta semana. A partir desse momento, a fim de criar um desequilíbrio entre estímulo e recuperação, os períodos de recuperação foram diminuídos gradativamente, passando de 24 horas na oitava semana de treinamento, para 4 horas na nona semana, 3 horas na décima e apenas 2 horas na última semana de treinamento. Os resultados dessa investigação apontaram que o excesso de exercício aeróbio, realizado em esteira, pode contribuir para o aumento das concentrações séricas de TNF-alfa e IL-6, bem como promover o aumento na expressão de outros fatores pró-inflamatórios no tecido adiposo, tais como receptor do tipo Toll 4 (TLR-4) e NF-κB, sugerindo que o “overtraining” é prejudicial, uma vez que pode promover um aumento do processo inflamatório crônico de baixa intensidade, mesmo em animais que não foram induzidos a obesidade.

Tendo em vista os fatos apresentados até aqui, é possível sugerir que o exercício físico aeróbio, periodizado de forma coerente, realmente contribui de forma significativa na melhora do quadro inflamatório crônico de baixa intensidade. No entanto, o efeito direto do treinamento de força na inflamação do tecido adiposo em animais obesos permanece obscuro. Além disso, não foram encontrados estudos que compararam exercícios aeróbios e protocolos de treinamento de força em animais obesos. Os únicos achados na literatura que utilizaram protocolos de treinamento de força (Corriveau et al, 2008;. Leite et al, 2009;. Pighon et al, 2009) têm demonstrado que o mesmo parece ser eficaz na diminuição dos depósitos de tecido adiposo em ratos.

### **3. HIPÓTESE**

À luz desses fatos, a nossa hipótese foi que, tanto o protocolo de treinamento de força quanto o de natação, podem atenuar os efeitos deletérios da dieta hiperlipídica no processo inflamatório, reduzir a área de adipócitos, bem como, promover mudanças no perfil lipídico em ratos.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Animais

Foram utilizados sessenta ratos Wistar (*Rattus norvegicus var. albinus*, *Rodentia*, *Mammalia*) com 12 semanas e peso inicial de aproximadamente  $300 \pm 17,31$  g, obtidos no biotério da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Paulo, Brasil. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais com água e comida *ad libitum* e temperatura e umidade constantes, 22-24°C e 50-60%, respectivamente. O ciclo foi de 12 horas claro/12 horas escuro, com luzes acesas das 07:00 h às 19:00 h. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de Ética e Pesquisa em Animais da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar), segundo parecer n<sup>o</sup>. 031/2009. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com os princípios do guia para cuidados e uso de animais de laboratório (National Research Council (Us) Board on Biology, 1998).

### 4.2 Dieta

Duas dietas foram utilizadas na presente investigação, dieta padrão e dieta hiperlipídica. A dieta padrão foi composta por ração balanceada da marca PRIMOR (São Paulo, Brasil) contendo: 23 g de proteína, 49 g de carboidrato, 4 g de gordura e 5 g de fibras (por 100 g de dieta), conforme fornecido pelo fabricante. A dieta hiperlipídica, previamente padronizada por Estadella *et al.* (2004), foi composta por ração balanceada padrão da marca PRIMOR, amendoim torrado, chocolate ao leite e biscoito de maisena, na proporção de 3:2:2:1. Após exame bromatológico realizado na Embrapa (São Carlos-SP) constatou-se que esta dieta continha 20 g de proteína, 20 g de gordura, 48 g de carboidratos, 4 g de fibras (por 100 g de dieta). A densidade calórica das dietas foi determinada com um calorímetro adiabático (IKA-C400), sendo de 5,12 kcal/g para a dieta hiperlipídica e 4,07 kcal/g para a dieta padrão (Estadella *et al.*, 2004). Todos os componentes desta dieta eram moídos, misturados e oferecidos aos animais em forma de pellets. Os grupos que se alimentaram com esta dieta, a receberam durante três semanas antes e durante

tudo o período de treinamento. A massa corporal e o consumo alimentar foram registrados diariamente (Duarte et al., 2008).

### 4.3 Grupos experimentais

Os ratos foram randomicamente distribuídos em seis grupos experimentais (10 animais em cada grupo) seguindo a seguinte ordem: (I) sedentário alimentado com dieta padrão (Sed-C); (II) sedentário alimentado com dieta hiperlipídica (Sed-HL); (III) treinado em natação alimentado com dieta padrão (NT-C); (IV) treinado em natação alimentado com dieta hiperlipídica (NT-HL); (V) treinado em força alimentado com dieta padrão (TF-C); (VI) treinado em força alimentado com dieta hiperlipídica (TF-HL). Os grupos treinados realizaram oito semanas de natação (NT-C e NT-HL) ou treinamento de força (TF-C e TF-HL), sendo que o treinamento foi iniciado ao mesmo tempo para todos os grupos (figura 4).



Figura 4. Desenho experimental

### 4.4 Protocolos de treinamento

#### 4.4.1 Protocolo de natação

Os animais foram adaptados ao meio aquático antes de iniciar o período de treinamento físico. Nesta etapa, os ratos nadaram por 30 minutos, uma vez por

dia durante uma semana (cinco sessões) em tanques individuais de 50 cm de altura por 30 cm de diâmetro, sendo a temperatura da água mantida entre  $31\pm 1^{\circ}\text{C}$  (figura 5).



Figura 5. Treinamento de natação

Após o período de adaptação, os ratos realizaram o treinamento de natação durante oito semanas, sendo que o exercício foi realizado cinco vezes por semana, 60 minutos por dia, com uma carga constante de peso de 5% (Gobatto *et al.*, 2001) A sobrecarga foi adicionada com o auxílio de um colete adequado (figura 6).

Domingo	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado
X	Familiarização	Familiarização	Familiarização	Familiarização	Familiarização	X
X	Sessão de treino	X				

X = descanso

Figura 6. Cronograma do treinamento de natação

#### 4.4.2 Protocolo de treinamento de força

Neste estudo foi utilizado o protocolo de treinamento de força descrito por Hornberger & Farrar (2004).

O treinamento de força de oito semanas foi realizado uma vez a cada três dias. Inicialmente, os ratos realizaram uma semana (duas sessões) de adaptação ao protocolo de treinamento, que exigia que os animais escalassem uma escada vertical (1,1 x 0,18 m; degrau de 2-cm; inclinação de 80°) com pesos atados em suas caudas (figura 7). O aparato foi fixado à porção proximal da cauda com uma fita auto-adesiva. Após a fixação do aparato à cauda, os animais foram colocados na base da escada e familiarizados com a mesma. Caso necessário um estímulo com pinça era aplicado na cauda do animal para iniciar o movimento. No topo da escada os ratos alcançavam uma gaiola (20 x 20 x 20 cm) onde descansavam durante 120 segundos. Este procedimento foi repetido até que os animais conseguissem voluntariamente escalar a escada, cinco vezes consecutivas, sem estímulo.



Figura 7. Treinamento de força.

Três dias após a familiarização, foi realizado o teste de carga máxima de carregamento. A escalada inicial para este teste consistia em carregar uma carga de 75% da massa corporal do animal. Nas escaladas subsequentes eram adicionados 30 g, a cada escalada, até que fosse atingida uma carga com a qual o rato não conseguisse escalar toda a escada. A falha em escalar foi padronizada como o momento em que o animal não conseguia realizar uma subida completa na escada após três estímulos sucessivos na cauda. A maior carga carregada em uma escalada completa foi considerada a carga máxima de carregamento.

As sessões de treinamento consistiam de quatro escaladas na escada com 50%, 75%, 90% e 100% da carga máxima de carregamento do animal, determinada na sessão anterior. Durante as escaladas subsequentes eram adicionados 30 g até que o animal não conseguisse mais realizar uma escalada completa ou completasse um total de nove escaladas naquela sessão de treinamento. A maior carga de máxima de carregamento de cada sessão era utilizada para o cálculo das cargas nas sessões seguintes (figura 8).

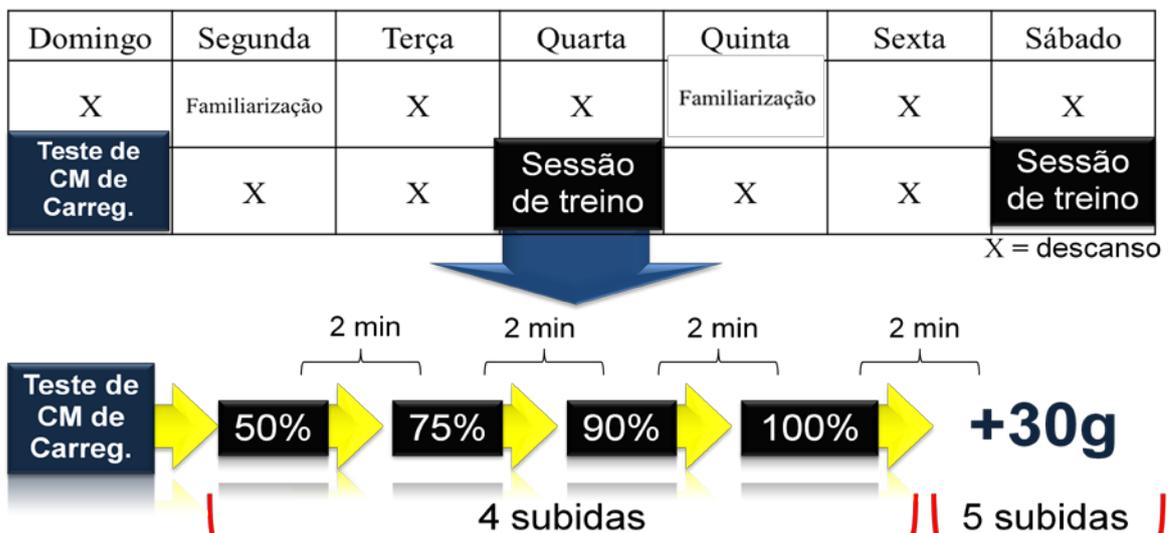


Figura 8. Cronograma do treinamento de força

#### 4.5 Coleta do tecido adiposo

Os animais sofreram eutanásia por decapitação imediatamente após 48 horas da última sessão de treinamento. Os tecidos adiposos Retroperitoneal (RET), epididimal (EPI) e visceral (VISC), foram imediatamente retirados e pesados. A

coleta de tecido adiposo foi realizada de acordo com as descrições de Cinti (2005). Todas as amostras de tecido adiposo foram coletadas, pesadas e armazenadas a -80 ° C para posterior análise.

#### **4.6 Perfil Lipídico**

Imediatamente após a eutanásia, o sangue foi coletado e centrifugado a 3000 rpm por 10 minutos a 4-8° C. O plasma foi armazenado a -80 ° C até as análises de triacilgliceróis (TGL), colesterol total (CT), e lipoproteína de alta densidade (HDL). Concentrações séricas de TGL, CT e HDL foram determinadas por método colorimétrico utilizando kits comerciais (Laborlab, São Paulo, Brasil), com sensibilidade de 0,7 mmol.L<sup>-1</sup>, 0,14 mmol.L<sup>-1</sup> e 0,5 mmol.L<sup>-1</sup>, , respectivamente.

#### **4.7 Determinação da área de adipócitos**

Após a separação dos tecidos, fragmentos (100 mg) dos tecidos adiposos epididimal, retroperitoneal e visceral foram separados e colocados em solução salina, com a finalidade de lavar o mesmo. Em seguida as amostras foram fixadas em tampão colidina 0,2 M, contendo 2% de tetróxido de ósmio, em estufa por um período de 48 horas. As células foram lavadas e suspensas em solução salina e imediatamente retiradas e espalhadas em lâminas para posterior análise das áreas de adipócitos como foi previamente descrito (Hirsch & Gallian, 1968).

A área de adipócitos foi mensurada em diferentes células (300 células) do mesmo tecido (epididimal, retroperitoneal e visceral) cerca de 50 vezes usando o software de análise de imagem (Image Pro Plus, KS-300, da Carl Zeiss) e expressa como µm<sup>2</sup>. É importante ressaltar que as células foram escolhidas aleatoriamente e que o analisador não sabia a que grupo as células pertenciam.

#### **4.8 Quantificação da expressão Gênica**

Nesta pesquisa foram avaliadas a expressão gênica das adipocinas IL-10 e TNF-alfa no tecido adiposo visceral através da quantificação do seu RNA mensageiro por Reação em Cadeia da Polimerase – Tempo Real (PCR-RT).

#### 4.8.1 Extração de RNA total do tecido adiposo visceral

Para a extração do RNA total, uma fração de 100 mg do tecido adiposo visceral de cada animal foi separada e homogenizada (Homogenizador Power Gen – Fisher Scientific 1000) em 1 ml de TRIzol® (Invitrogen Corporation, Carlsbad, California). Após 5 minutos em temperatura ambiente, foi adicionado 200 µL de clorofórmio e as amostras foram agitadas no vortex por 15 segundos. Em seguida, as mesmas permaneceram 15 minutos em temperatura ambiente. Após esse período as amostras foram centrifugadas por 15 minutos a 12000 rpm em temperatura de 4° C (Centrífuga Eppendorf 5804R). Na sequência, 450 µl do sobrenadante foi transferido para um microtubo limpo e imediatamente foi adicionado 450 µl de isopropanol. As amostras foram agitadas por inversão manual e ficaram 10 minutos em temperatura ambiente. A seguir, as amostras foram centrifugadas novamente por 10 minutos a 12000 rpm (4° C), formando pellets no fundo dos microtubos. O sobrenadante foi descartado e adicionou-se 1 ml de etanol 75%. Após duas centrifugações de 5 minutos a 7500rpm (4° C), os microtubos foram levados à estufa (37°C) por 5 minutos, a fim de secar os pellets. Em seguida, acrescentou-se 30 µl de água tratada com DEPC (dietil pirocarbonato - 0,1%). Os pellets foram diluídos e as amostras foram então congeladas e armazenadas à -80° C para posterior análise.

#### 4.8.2 Quantificação do RNA total

A quantificação das amostras de RNA foi realizada em espectrofotômetro Nanodrop® (Thermo Scientific), utilizando 1 µl do RNA. Foram obtidas as absorbâncias nos comprimentos de onda 260 nm e 280 nm, bem como a concentração das amostras. O grau de pureza do RNA foi determinado pelas razões A260/A280 e A260/A230 considerando-se adequados os valores entre 1,8 e 2,0 nas duas relações.

#### 4.8.3 Determinação da integridade do RNA

A integridade do RNA foi confirmada pela visualização, em luz ultravioleta, do padrão de eletroforese das bandas 28S e 18S do RNA ribossomal, em gel de agarose 1% corado com brometo de etídio (figura 9)

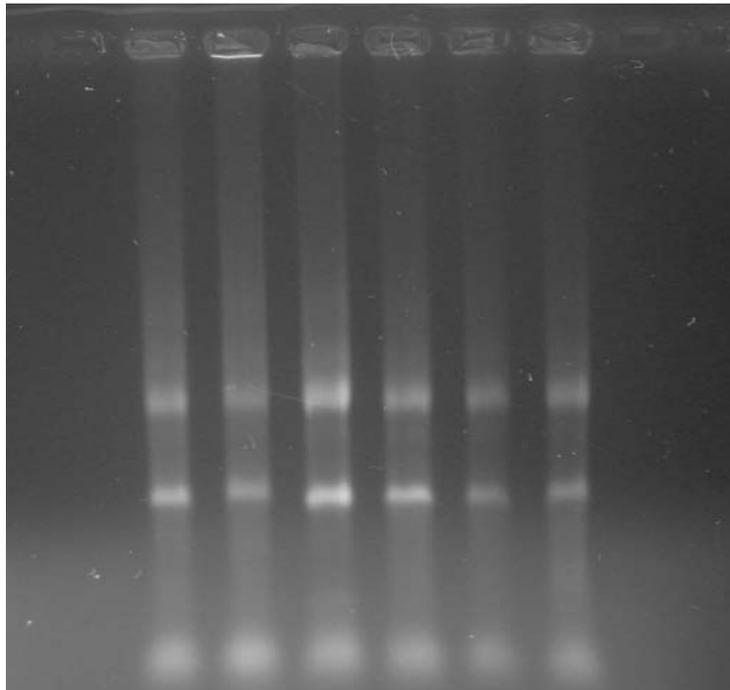


Figura 9. Gel de agarose que mostra a integridade do RNA

#### 4.8.4 Transcrição Reversa (cDNA)

Antes de iniciar a transcrição reversa as amostras de RNA total foram tratadas com DNase - Deoxyribonuclease I, Amplification Grade (Invitrogen Corporation, Carlsbad, California). Para tanto, acrescentou-se 1  $\mu$ L de solução tampão (10X DNase I Reaction Buffer), 1  $\mu$ L de enzima (DNase I, Amp Grade) e 10  $\mu$ L de água tratada com DEPC ao RNA total (1 $\mu$ g). Após 15 minutos em temperatura ambiente, foi adicionado 1  $\mu$ L de EDTA e imediatamente as amostras foram para o

banho seco (65° C) por 10 minutos. Logo após, foi adicionado 0,5 µL do primer Oligo (dT) (Promega Corporation, Madison, WI USA) e as amostras retornaram ao banho seco (70° C) por mais 5 minutos.

Na sequência, para a síntese do cDNA foi adicionado às amostras:

- 2,5 µL de M-MLV 5x tampão de reação (Promega Corporation, Madison, WI USA);
- 0,625 µL dATP 10mM;
- 0,625 µL dCTP 10mM;
- 0,625 µL dGTP 10mM;
- 0,625 µL dTTP 10mM;
- 0,5 µL M-MLV RT (transcriptase reverse).

Por fim, as amostras foram incubadas por 60 minutos a 37°C e posteriormente estocadas a -20° C.

#### 4.8.5 Reação em Cadeia da Polimerase – Tempo Real (PCR-RT)

Foram utilizados os seguintes reagentes para cada amostra de cDNA (40 ng/µL), em duplicata.

- 9,5µL de água DEPC
- 1,25µL primer forward
- 1,25µL primer reverse
- 0,5µL de cDNA
- 12,5µL SYBR® Green PCR (Promega Corporation, Madison, WI USA)

As amostras foram processadas no Termociclador Rotor- Gene, R 3000 (Robertt Research). Os ciclos consistiram de 95°C por 10 minutos, seguidos de

40 ciclos de amplificação a 94°C por 15 segundos; T<sub>m</sub> °C (de acordo com cada primer) por 30 segundos; e 72°C por 60 segundos.

As sequências dos primers utilizados foram obtidas no site do NCBI: TNF-alfa (NM\_012675.3); IL-10 (NM\_012854.2); GAPDH (NM\_017008.3). Vale ressaltar que os primers utilizados neste estudo apresentavam sua sequência em diferentes exons (tabela 1).

**Tabela 1.** Sequência de primers

Gene		Sequência dos Primers
GAPDH	Sense	5- GATGCTGGTGCTGAGTATGTCTG-3
	Antisense	5- GTGGTGCAGGATGCATTGCTGA-3
TNF-alfa	Sense	5- GGCTCCCTCTCATCAGTTCCA-3
	Antisense	5- CGCTTGGTGGTTTGCTACGA-3
IL-10	Sense	5- CAGCTGCGACGCTGTCATCGA-3
	Antisense	5- GCAGTCCAGTAGATGCCGGGTG-3

Sequência dos primers utilizados.

As temperaturas de anelamento (T<sub>m</sub>) dos primers foram previamente padronizadas. Os produtos específicos foram determinados como picos únicos por meio das curvas de MELT como mostra a figura 10.

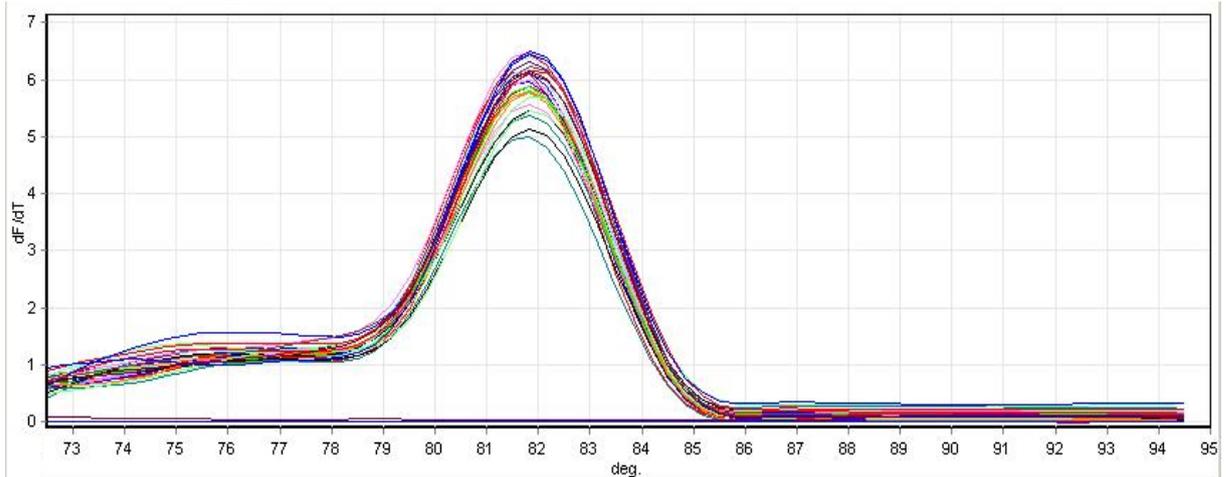


Figura 10. Curva de MELT Original dos ciclos do PCR-RT do gene IL-10 no tecido adiposo visceral.

Os valores de Ct (Threshold cycle) e as curvas de melt foram fornecidos pelo Software Rotor Gene – 6. O Ct é o ponto onde o sinal de fluorescência é identificado pela primeira vez com o menor número de ciclos durante a fase exponencial da amplificação (figura 11).

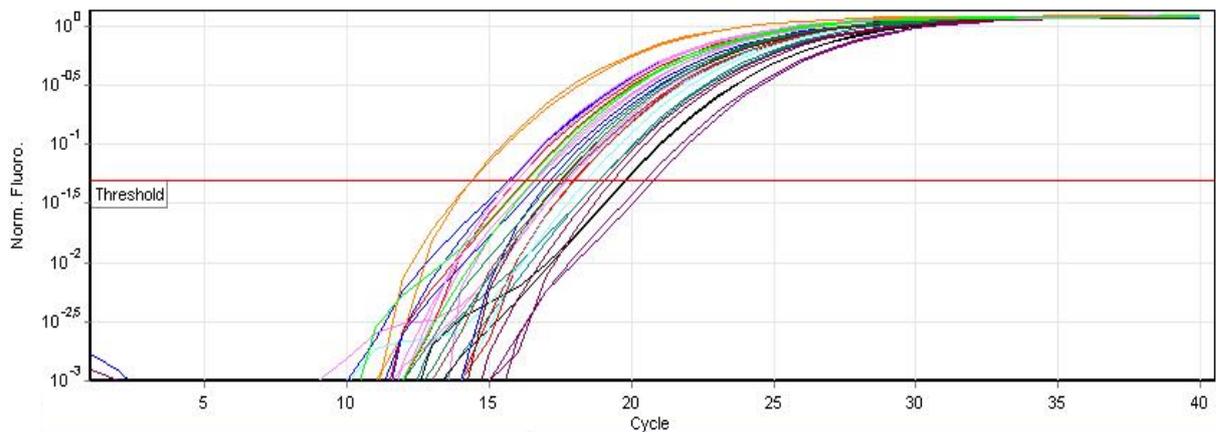


Figura 11. Curva de Amplificação Original dos ciclos do PCR-RT do gene GAPDH no tecido adiposo visceral.

O nível de expressão comparativa de cada condição foi calculado pelo método de  $\Delta\Delta Ct$ . Depois de calculado a média dos Ct de cada gene (GAPDH, TNF-alfa, IL-10) foi realizada:

- $\Delta Ct$  (delta Ct) =  $Ct_{CB1} - Ct_{GAPDH}$  e  $Ct_{PPA-\gamma} - Ct_{GAPDH}$ , seguindo:

- Cálculo da média S: Média do  $\Delta Ct$ , seguindo:
- $\Delta\Delta CT$  (delta delta CT):  $\Delta CT - \text{média S}$

Os  $\Delta\Delta CT$  de todos os grupos foram calculados sempre em relação ao grupo Sed-C. O valor em UA (unidades arbitrárias) da expressão dos genes estudados foi calculada por  $2^{-\Delta\Delta CT}$  (Livak & Schmittgen, 2001). Com os valores em UA utilizados para os testes estatísticos.

## 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. A análise estatística foi inicialmente realizada pelo teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov e pelo teste de homocedasticidade (critério de Barlet). Anova-two-way foi usada para comparar as variáveis, levando-se em consideração dois fatores intervenientes (exercício e dieta). Anova one-way e teste-t para variáveis independentes foram utilizados quando necessários.

Foi aplicado o teste post-hoc de Fisher nos eventos de F ratio significativa ( $p < 0.05$ ). Todos os procedimentos estatísticos foram realizados pelo pacote estatístico Statistica® 6.1 (Tulsa, OK, USA).

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Massa corporal, consumo alimentar e ingestão calórica

Os grupos com dieta hiperlipídica apresentaram maior massa corporal quando comparados aos grupos com dieta padrão nas semanas 1, 2 e 3 (Figura 12A,  $p=0,003$ ;  $p=0,032$ ;  $p=0,003$ ). Após 8 semanas, o grupo Sed-HL apresentou maiores valores de massa corporal quando comparado ao grupo Sed-C. (Figura 12C,  $p < 0,05$ ). Resultados similares foram observados ao final do período de exercício nos grupos de natação (Figura 12B,  $p < 0,05$ ) e treinamento de força (Figura 12D,  $p < 0,05$ ).

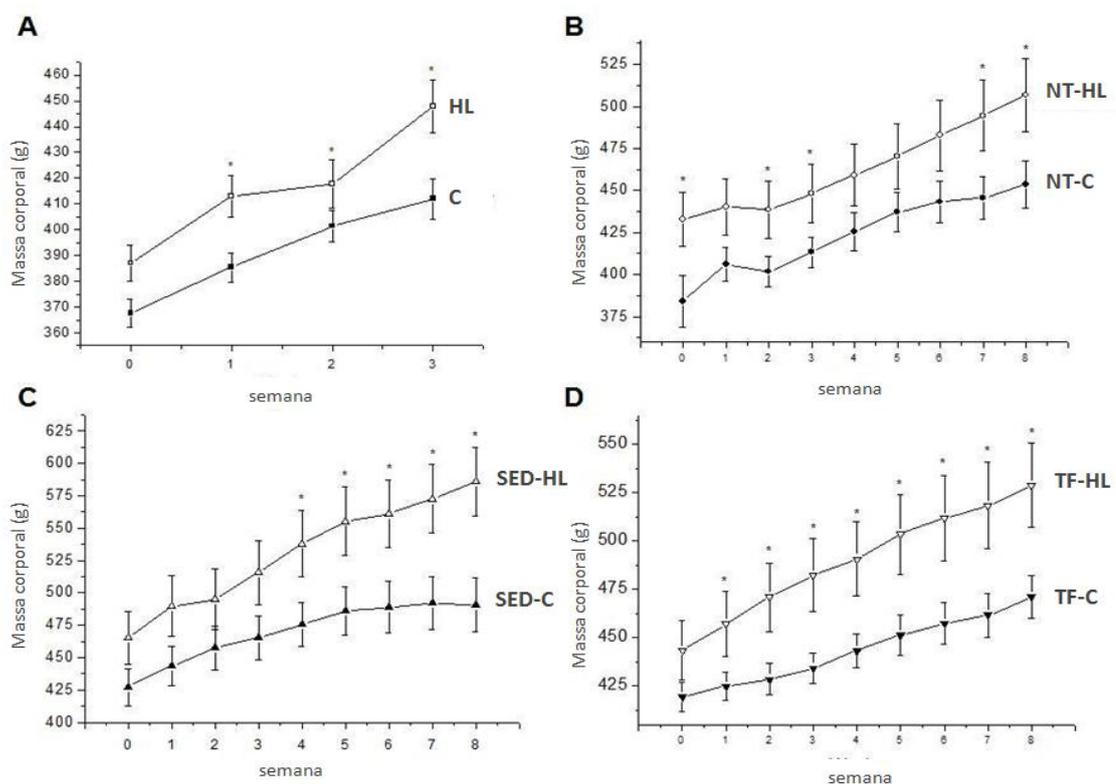


Figura 12. Evolução da massa corporal. Comparação dos animais alimentados com dieta padrão x dieta hiperlipídica antes do treinamento (A); Comparação dos animais alimentados com dieta padrão x dieta hiperlipídica durante as oito semanas de treinamento; Natação (B); Sedentários (C); Treinamento de Força (D);  $p \leq 0,05$  ( $n = 10$  em cada grupo); HL, dieta hiperlipídica; C, dieta padrão; Sed-C, sedentário alimentado com dieta padrão; Sed-HL, sedentário alimentado com dieta hiperlipídica; NT-C, treinado em natação alimentado com dieta padrão; NT-HL, treinado em natação alimentado com dieta hiperlipídica; TF-C, treinado em força alimentado com dieta padrão; TF-HL, treinado em força alimentado com dieta hiperlipídica.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos sedentários (Sed-C and Sed-HL) com relação ao consumo alimentar ( $p=0,34$ ). Os grupos alimentados com dieta hiperlipídica e que realizaram exercício (NT-HL e TF-HL) apresentaram menor consumo alimentar quando comparados aos respectivos grupos alimentados com dieta padrão ( $p<0,05$ ), bem como quando comparados ao grupo Sed-HL ( $p<0,05$ ). Além disso, o grupo NT-HL apresentou maior consumo alimentar ( $p=0,002$ ) que o grupo TF-HL. (Tabela 2).

A ingestão calórica foi maior nos grupos com dieta hiperlipídica do que nos grupos com dieta padrão (Tabela 2;  $p<0,05$ ). Os grupos NT-HL e TF-HL exibiram menor ingestão calórica quando comparados com o grupo Sed-HL ( $p=0,01$ ;  $p<0,001$ ). Não houve diferença estatística na interação entre dieta e exercício no consumo alimentar ou na ingestão calórica.

**Tabela 2.** Efeitos do exercício e da dieta no consumo alimentar e ingestão calórica

	<b>Consumo alimentar (g)</b>	<b>Ingestão calórica (Kcal)</b>
<b>SED-C</b>	2348,20 ± 74,78	9557,17 ± 304,37
<b>SED-HL</b>	2260 ± 69,70	11571,2 ± 357,30 <sup>a</sup>
<b>NT-C</b>	2301 ± 63,36	9368,73 ± 257,89
<b>NT-HL</b>	2041,77 ± 61,79 <sup>a,b</sup>	10453,90 ± 316,38 <sup>a,b</sup>
<b>TF-C</b>	2232,40 ± 55,61	9085,86 ± 226,37
<b>TF-HL</b>	1961,22 ± 63,49 <sup>a,b,c</sup>	10041,45 ± 325,08 <sup>a,b</sup>

Todos os valores estão descritos como média ± erro padrão <sup>a</sup>  $p \leq 0,05$  comparando grupos alimentados com dieta padrão x dieta hiperlipídica; <sup>b</sup>  $p \leq 0,05$  comparando sedentários x treinados; <sup>c</sup>  $p \leq 0,05$  comparando natação x treinamento de força ( $n=10$  em cada grupo). Sed-C, sedentário alimentado com dieta padrão; Sed-HL, sedentário alimentado com dieta hiperlipídica; NT-C, treinado em natação alimentado com dieta padrão; NT-HL, treinado em natação alimentado com dieta hiperlipídica; TF-C, treinado em força alimentado com dieta padrão; TF-HL, treinado em força alimentado com dieta hiperlipídica.

## 6. 2 Evolução da carga máxima de carregamento

Os grupos treinados em força (TF-C e TF-HL) aumentaram a carga máxima de carregamento na mesma proporção durante as oito semanas de treinamento (Tabela 3). As cargas de trabalho aumentaram depois de 4 e 8 semanas de treinamento quando comparadas a carga de carregamento máximo no início da 1ª. semana ( $p<0,001$ ), e após 8 semanas quando comparadas com 4 semanas em ambos os grupos submetidos a esta modalidade de treinamento ( $p<0,001$ ).

**Tabela 3.** Carga máxima de carregamento (g) nas semanas 1, 4 e 8

	Carga máxima de carregamento (g)		
	Semana 1	Semana 4	Semana 8
<b>TF-C</b>	600,66 ± 17,75	1254,44 ± 36,24 <sup>a</sup>	1451,11 ± 35,14 <sup>a,b</sup>
<b>TF-HL</b>	599,08 ± 19,55	1196,66 ± 23,90 <sup>a</sup>	1403,33 ± 37,97 <sup>a,b</sup>

Todos os valores estão descritos como média ± erro padrão; <sup>a</sup>  $p \leq 0.05$  comparando semana 1 x semana 4, e semana 4 x semana 8; <sup>b</sup>  $p \leq 0.05$  comparando semana 1 x semana 8, ( $n = 10$  em cada grupo). TF-C, treinado em força alimentado com dieta padrão; TF-HL, treinado em força alimentado com dieta hiperlipídica.

### 6.3 Peso relativo de tecido adiposo e área de adipócitos

As médias de área de adipócitos dos tecidos adiposos epididimal, retroperitoneal e visceral do grupo Sed-HL foram maiores ( $p<0,001$ ) do que os valores do grupo Sed-C (tabela 4). Resultados similares foram observados quando foram comparados os grupos com dieta hiperlipídica e treinados com os seus respectivos grupos com dieta padrão ( $p<0,001$ ). Além disso, independentemente da dieta, todas as áreas de adipócitos foram menores nos grupos treinados em natação do que nos grupos sedentários ( $p<0,001$ ), com exceção da área de adipócitos visceral no grupo NT-HL. Já o grupo TF-HL mostrou valores maiores de área de adipócitos quando comparados ao grupo TF-C ( $p<0,005$ ). Com exceção das áreas de adipócitos dos tecidos retroperitoneal e visceral no grupo TF-HL, os valores das áreas de todos os tecidos foram menores nos grupos sedentários (Sed-C e Sed-HL) e treinados em natação (NT-C e NT-HL) do que nos grupos treinados em força (TF-C e TF-HL;  $p<0,001$ ).

**Tabela 4.** Área de adipócitos epididimal, retroperitoneal e visceral.

	<b>EPI <math>\mu\text{m}^2</math></b>	<b>RET <math>\mu\text{m}^2</math></b>	<b>VISC <math>\mu\text{m}^2</math></b>
<b>SED-C</b>	8843,79 $\pm$ 116,45	14907,79 $\pm$ 164,76	6866,48 $\pm$ 96,17
<b>SED-HL</b>	21920,38 $\pm$ 211,39 <sup>a</sup>	29939,00 $\pm$ 158,12 <sup>a</sup>	12524,88 $\pm$ 153,70 <sup>a</sup>
<b>NT-C</b>	8440,04 $\pm$ 97,37 <sup>b</sup>	11408,12 $\pm$ 134,66 <sup>b</sup>	6147,76 $\pm$ 96,28 <sup>b</sup>
<b>NT-HL</b>	21197,49 $\pm$ 282,10 <sup>a,b</sup>	28666,48 $\pm$ 272,03 <sup>a,b</sup>	16618,87 $\pm$ 264,00 <sup>a,b</sup>
<b>TF-C</b>	15436,38 $\pm$ 160,00 <sup>b,c</sup>	18408,13 $\pm$ 136,27 <sup>b,c</sup>	8597,10 $\pm$ 120,75 <sup>b,c</sup>
<b>TF-HL</b>	23580 $\pm$ 207,19 <sup>a,b,c</sup>	25373,95 $\pm$ 280,45 <sup>a,b,c</sup>	11147,31 $\pm$ 166,54 <sup>a,b,c</sup>

Todos os valores estão descritos como média  $\pm$  erro padrão <sup>a</sup>  $p \leq 0.05$  comparando grupos alimentados com dieta padrão x dieta hiperlipídica; <sup>b</sup>  $p \leq 0.05$  comparando sedentários x treinados; <sup>c</sup>  $p \leq 0.05$  comparando natação x treinamento de força ( $n = 5$  em cada grupo). EPI, epididimal; RET, retroperitoneal; VISC, visceral. Sed-C, sedentário alimentado com dieta padrão; Sed-HL, sedentário alimentado com dieta hiperlipídica; NT-C, treinado em natação alimentado com dieta padrão; NT-HL, treinado em natação alimentado com dieta hiperlipídica; TF-C, treinado em força alimentado com dieta padrão; TF-HL, treinado em força alimentado com dieta hiperlipídica.

Todos os grupos alimentados com dieta hiperlipídica apresentaram maiores pesos relativos dos tecidos adiposos epididimal, retroperitoneal, visceral e subcutâneo quando comparados aos grupos alimentados com dieta padrão (figura 13A e 13B;  $p < 0,05$ ). O peso relativo do tecido epididimal foi menor nos grupos NT-HL ( $p = 0,03$ ) e TF-HL ( $p = 0,04$ ) do que o grupo Sed-HL. Além disso, o grupo NT-C mostrou valores menores de peso relativo do tecido adiposo epididimal que o grupo Sed-C ( $p = 0,03$ ). No entanto, o grupo NT-HL exibiu maiores valores de peso relativo do tecido adiposo visceral que os grupos Sed-HL ( $p = 0,009$ ) e TF-HL ( $p < 0,001$ ).

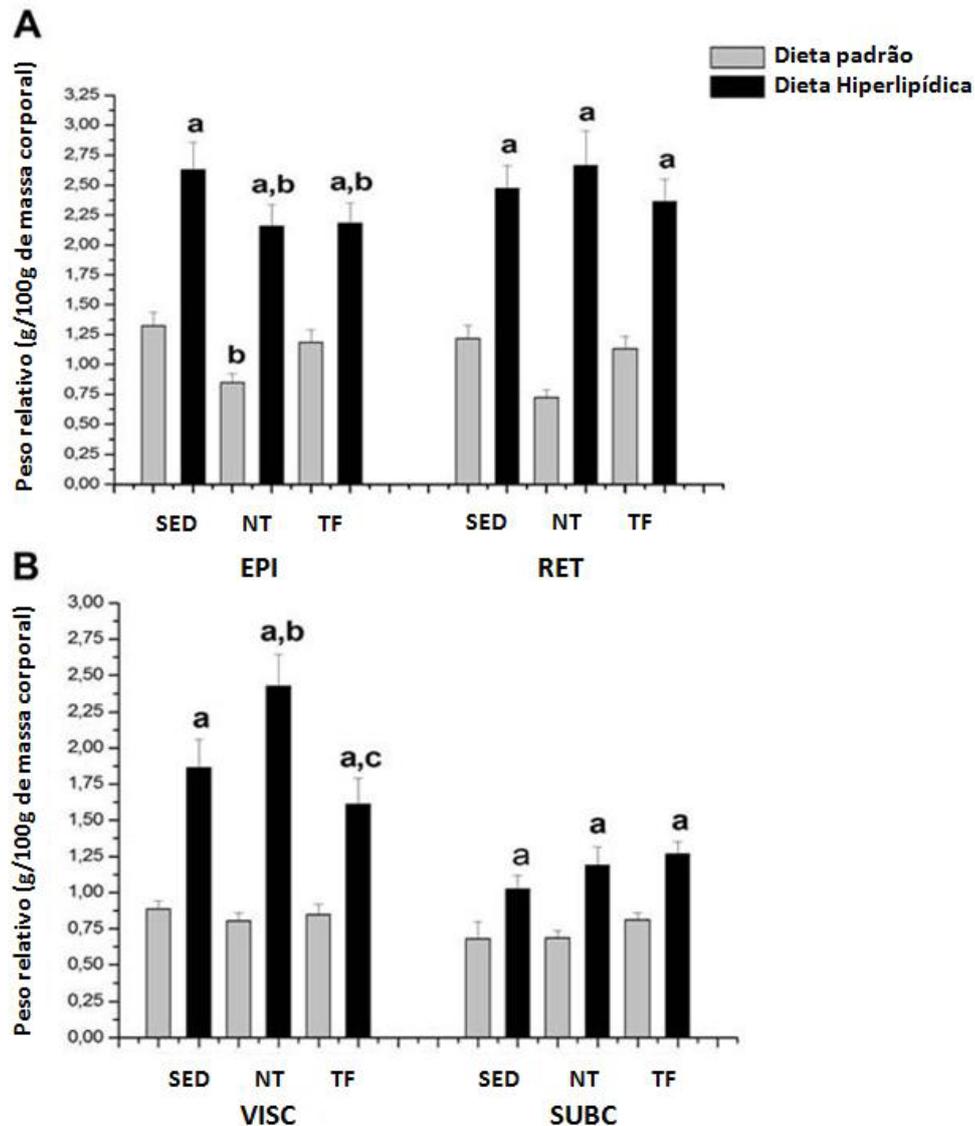


Figura 13. Comparação do peso relativo de tecido adiposo (g/100 g de massa corporal). Todos os valores estão descritos como média  $\pm$  erro padrão <sup>a</sup>  $p \leq 0,05$  comparando grupos alimentados com dieta padrão x dieta hiperlipídica; <sup>b</sup>  $p \leq 0,05$  comparando sedentários x treinados; <sup>c</sup>  $p \leq 0,05$  comparando natação x treinamento de força ( $n = 5$  em cada grupo). EPI, epididimal; RET, retroperitoneal; VISC, visceral; SUBC, subcutâneo; SED, sedentário; NT, natação; TF, treinamento de força.

#### 6.4 Expressão gênica

Houve interação entre dieta e exercício na expressão de TNF-alfa no tecido adiposo visceral ( $p < 0,001$ ), mas não na expressão de IL-10 no mesmo tecido ( $p = 0,53$ ). O grupo NT-C apresentou maior expressão gênica de IL-10 no tecido adiposo visceral quando comparado ao grupo Sed-C ( $p < 0,05$ ). Quando os animais treinados foram comparados, ambos os grupos treinados em natação (NT-C e NT-

HL) apresentaram maior expressão gênica de IL-10 que os grupos treinados em força (TF-C e TF-HL) ( $p < 0,05$ ), com exceção do grupo NT-HL quando comparado ao grupo Sed-HL (figura 14A). Adicionalmente, o grupo NT-C mostrou maior expressão de IL-10 que o grupo NT-HL ( $p = 0,001$ ). Contudo os grupos treinados em força exibiram menor expressão de TNF-alfa no tecido adiposo visceral ( $p < 0,001$ ). Os valores de TNF-alfa foram menores nos grupos alimentados com dieta hiperlipídica treinados (NT-HL,  $p = 0,01$  e TF-HL,  $p < 0,001$ ) do que no grupo Sed-HL. Porém, o grupo NT-HL apresentou maior expressão de TNF-alfa que o grupo TF-HL (figura 14B;  $p < 0,001$ ). Os grupos NT-HL e Sed-HL exibiram maiores valores de TNF-alfa ( $p < 0,001$ ) quando comparados aos seus respectivos grupos alimentados com dieta padrão (NT-C e Sed-C). Entretanto, não houve diferença estatística na expressão de TNF-alfa entre TF-HL e TF-C.

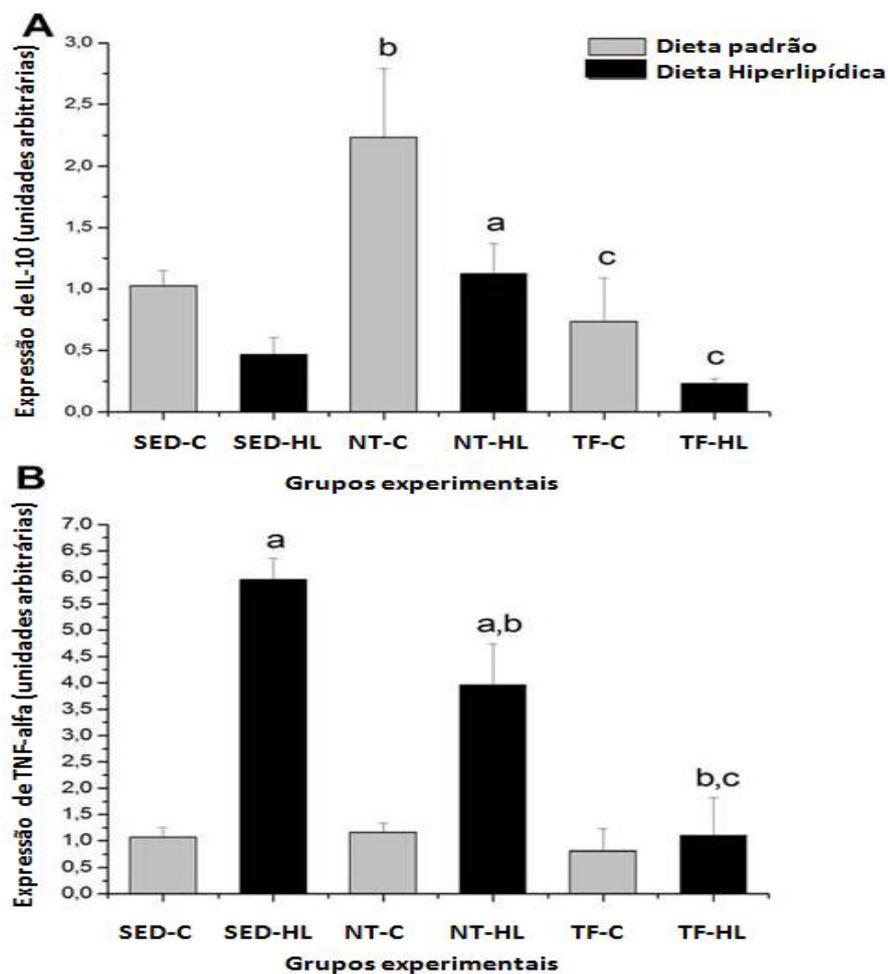


Figura 14. Comparação da expressão gênica de IL-10 (A) e TNF-alfa (B) no tecido adiposo visceral. Todos os valores estão descritos como média  $\pm$  erro padrão <sup>a</sup>  $p \leq 0,05$  comparando grupos alimentados com dieta padrão x dieta hiperlipídica; <sup>b</sup>  $p$

$\leq 0,05$  comparando sedentários x treinados; <sup>c</sup>  $p \leq 0,05$  comparando natação x treinamento de força ( $n=5$  em cada grupo); IL-10, interleucina-10; TNF-alfa, fator de necrose tumoral-alfa; Sed-HL, sedentário alimentado com dieta hiperlipídica; NT-C, treinado em natação alimentado com dieta padrão; NT-HL, treinado em natação alimentado com dieta hiperlipídica; TF-C, treinado em força alimentado com dieta padrão; TF-HL, treinado em força alimentado com dieta hiperlipídica.

## 6.5 Perfil Lipídico

Todos os grupos treinados apresentaram menores valores de colesterol total e triacilgliceróis (TGL) e maiores valores de lipoproteína de alta densidade (HDL) do que os grupos sedentários ( $p < 0,05$ ), com exceção do grupo NT-HL (tabela 5). Além disso, o grupo NT-HL exibiu maiores valores de TGL que o grupo NT-C ( $p=0,001$ ). O grupo Sed-HL apresentou maiores níveis de TGL que o grupo Sed-C ( $p=0,01$ ). Adicionalmente, foram encontrados maiores valores de colesterol total no grupo NT-HL ( $p=0,02$ ) quando comparado ao respectivo grupo alimentado com dieta padrão (NT-C). Quando os grupos treinados foram comparados, o grupo NT-C apresentou menores valores de colesterol total que o grupo TF-C ( $p=0,02$ ). Os valores de HDL foram maiores no grupo NT-HL quando comparados ao grupo NT-C ( $p=0,04$ ) e TF-HL ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 5.** Níveis séricos de Colesterol total, HDL e Triacilgliceróis

	<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	<b>HDL (mg/dl)</b>	<b>TGL (mg/dl)</b>
<b>SED-C</b>	51,05 ± 3,06	13,85 ± 0,68	73,66 ± 4,22
<b>SED-HL</b>	57,83 ± 2,34	13,77 ± 0,66	88,94 ± 6,71 <sup>a</sup>
<b>NT-C</b>	39,61 ± 1,36 <sup>b</sup>	15,85 ± 1,21 <sup>b</sup>	62,72 ± 4,30 <sup>b</sup>
<b>NT-HL</b>	46,94 ± 4,22 <sup>a,b</sup>	19,85 ± 0,85 <sup>a,b</sup>	87,83 ± 6,44 <sup>a</sup>
<b>TF-C</b>	48,22 ± 1,62 <sup>b,c</sup>	18,69 ± 0,62 <sup>b</sup>	65,27 ± 4,32 <sup>b</sup>
<b>TF-HL</b>	47,22 ± 2,41 <sup>b</sup>	17,87 ± 1,01 <sup>b,c</sup>	66,94 ± 5,15 <sup>b,c</sup>

Todos os valores estão descritos como média ± erro padrão. <sup>a</sup>  $p \leq 0,05$  comparando grupos alimentados com dieta padrão x dieta hiperlipídica; <sup>b</sup>  $p \leq 0,05$  comparando sedentários x treinados; <sup>c</sup>  $p \leq 0,05$  comparando natação x treinamento de força ( $n=10$  em cada grupo); HDL, lipoproteína de alta densidade; TGL, triacilgliceróis. Sed-C, sedentário alimentado com dieta padrão; Sed-HL, sedentário alimentado com dieta

hiperlipídica; NT-C, treinado em natação alimentado com dieta padrão; NT-HL, treinado em natação alimentado com dieta hiperlipídica; TF-C, treinado em força alimentado com dieta padrão; TF-HL, treinado em força alimentado com dieta hiperlipídica.

## 7. DISCUSSÃO

A presente investigação evidenciou que os treinamentos de natação e de força foram capazes de prevenir os efeitos deletérios da dieta hiperlipídica em ratos. Além disso, este estudo contribuiu com novos achados relacionados aos diferentes efeitos de cada modalidade de treinamento. O treinamento de força de alta intensidade e curta duração foi efetivo no controle da expressão gênica de TNF-alfa no tecido adiposo visceral, controle da massa corporal, redução da área de adipócitos dos tecidos adiposos retroperitoneal e visceral, bem como foi capaz de promover efeitos positivos no perfil lipídico dos animais. Por outro lado, o treinamento de natação de moderada intensidade e longa duração aumentou a expressão de IL-10 no tecido adiposo visceral, também controlou a massa corporal, reduziu a área de adipócitos dos tecidos epididimal e retroperitoneal, além de, causar efeitos positivos no perfil lipídico dos animais.

Os resultados deste estudo demonstraram uma forte influência da dieta hiperlipídica na massa corporal dos animais após três semanas de ingestão. Estudos prévios corroboram com estes achados, confirmando que apenas algumas semanas de consumo de dieta rica em lipídios são suficientes para induzir um aumento significativo de massa corporal, acúmulo de gordura e alterações no perfil lipídico (Estadella *et al.*, 2004; Bradley *et al.*, 2008; Sene-Fiorese *et al.*, 2008; Gollisch *et al.*, 2009). Adicionalmente, em todos os grupos alimentados com dieta hiperlipídica, sedentários ou treinados, o excesso de gorduras e de calorias levaram a um aumento significativo de massa corporal até o final do experimento quando comparados aos grupos com dieta padrão. Entretanto, os grupos treinados apresentaram menor aumento de massa corporal que os grupos sedentários.

Foi observada maior ingestão calórica pelos animais dos grupos alimentados com dieta hiperlipídica mesmo com um consumo alimentar menor. Além disso, nossos dados indicaram que todos os grupos treinados, tanto em natação como em treinamento de força, apresentaram menor consumo alimentar e menor consumo calórico. Estudos anteriores mostraram resultados similares (Burneiko *et al.*, 2006; Sene-Fiorese *et al.*, 2008). Talvez isto seja consequência de uma diminuição na eficiência alimentar e um aumento na eficiência metabólica associados à dieta hiperlipídica (Burneiko *et al.*, 2006). Ainda, estes achados sugerem que os ratos são sensíveis ao conteúdo energético e o alto teor de gordura

da dieta, controlando a ingestão alimentar devido a sensação de saciedade (Himaya *et al.*, 1997; Kretschmer *et al.*, 2005). Nesse sentido, Ropelle *et al.* (2010) demonstraram que o exercício aumenta a expressão de IL-6 e IL-10 no hipotálamo, aumentando a sensibilidade à insulina e a leptina através da inibição I $\kappa$ B e do stress no retículo endoplasmático (RE), culminando na diminuição da ingestão alimentar. Assim, o aumento no gasto energético e a diminuição da ingestão alimentar associados ao exercício podem ter contribuído para o menor ganho de massa corporal em ambos os grupos treinados e alimentados com a dieta hiperlipídica quando comparados ao respectivo grupo sedentário.

No presente estudo, a dieta rica em lipídios também promoveu aumento significativo no peso relativo e na área de adipócito de todos os tecidos adiposos avaliados. Em consenso, outras investigações demonstraram resultados semelhantes (Schrauwen & Westerterp, 2000; Gauthier *et al.*, 2003; Estadella *et al.*, 2004; Guerra *et al.*, 2007; Sene-Fiorese *et al.*, 2008). Os pesos relativos dos tecidos adiposos não foram diferentes nos grupos treinados e sedentários. E ainda o treinamento aeróbio não foi capaz de reduzir a área de adipócitos do tecido adiposo visceral. Estes achados também são consistentes com outros estudos que não observaram redução no peso relativo e na área de adipócitos, no tecido adiposo visceral após várias semanas de exercício contínuo em ratos que se alimentavam com dieta hiperlipídica (Sene-Fiorese *et al.*, 2008; Gollisch *et al.*, 2009). Estes resultados sugerem uma maior mobilização de ácidos graxos livres (AGL) por outros tecidos adiposos em detrimento do tecido adiposo visceral durante o exercício de natação.

A explicação para esses resultados poderia estar na carga que foi utilizada no exercício de natação em nosso estudo (5% da massa corporal dos ratos). Essa intensidade é considerada o ponto de transição entre o metabolismo aeróbio e anaeróbio (limiar anaeróbio) em ratos, como descrito por Gobatto *et al.* (2001). Assim, essa intensidade de exercício coincide com o aumento substancial nos níveis de catecolaminas (Simoes *et al.*, 2003). Nesse sentido, devido ao maior número de receptores alfa e beta adrenérgicos, o tecido adiposo visceral é muito sensível às catecolaminas (Hansen *et al.*, 2007). À luz desses fatos, é possível que a carga utilizada pelos ratos obesos durante a natação não tenha sido suficiente para promover aumento significativo nos níveis de catecolaminas, resultando em uma menor mobilização do tecido adiposo visceral durante o exercício de natação.

Recentemente, Araújo *et al.* (2009) demonstraram que a carga correspondente à máxima fase estável de lactato (padrão-ouro para a identificação do limiar anaeróbio) em ratos obesos é de 6% da massa corporal. Portanto, parece que a carga utilizada no treinamento de natação foi uma importante limitação deste estudo.

O objetivo central da presente investigação foi analisar a resposta inflamatória no tecido adiposo visceral ao treinamento de natação de intensidade moderada e longa duração e do treinamento de força de alta intensidade e curta duração em ratos alimentados com dieta hiperlipídica. Nesse contexto, nossos resultados sugerem um papel fundamental das duas modalidades de exercício na regulação do quadro inflamatório crônico de baixa intensidade associado à obesidade. A dieta hiperlipídica induziu uma maior expressão (seis vezes) de TNF-alfa no tecido adiposo visceral. Entretanto, os dois grupos alimentados com dieta hiperlipídica treinados (NT-HL e TF-HL) apresentaram menor expressão desta adipocina pró-inflamatória quando comparados ao grupo Sed-HL. Estes achados são correlatos com a literatura (Bradley *et al.*, 2008; Lambert *et al.*, 2008; Gregor & Hotamisligil, 2010; Lee *et al.*, 2011) que observou menores valores na expressão no tecido adiposo e/ou níveis séricos de TNF-alfa como efeito crônico do exercício aeróbio. Bradley *et al.* (2008) demonstraram que o exercício voluntário também foi capaz de atenuar a expressão de TNF-alfa no tecido adiposo visceral, além de melhorar a sensibilidade à insulina em camundongos obesos alimentados com dieta rica em gordura e açúcar.

É importante ressaltar que, nossos achados mostraram que o treinamento de força de alta intensidade parece ser mais efetivo no controle da expressão de TNF-alfa que o treinamento de natação, mesmo com um volume de treinamento significativamente menor. De acordo com Gregor & Hotamisligil (2010) o TNF-alfa é mais expresso em adipócitos hipertrofiados. Dessa forma, o fato do treinamento de força ter mostrado maior capacidade em atenuar o aumento da área de adipócitos no tecido adiposo visceral pode explicar estes resultados. A literatura indica que o TNF-alfa tem papel fundamental no desenvolvimento da resistência a insulina, DMII, aterosclerose, e SM através da ativação das quinases JNK, I $\kappa$ K e mais recentemente da proteína quinase R (PKR) (Gregor & Hotamisligil, 2010). Nesse sentido, nossos resultados sugerem que o treinamento de força de alta intensidade pode ser uma importante estratégia de intervenção não farmacológica na prevenção e/ou tratamento da obesidade e das doenças crônico-degenerativas associadas.

Por outro lado, o treinamento de natação com intensidade moderada e longa duração influenciou na maior expressão de IL-10 no tecido adiposo visceral tanto nos animais alimentados com dieta padrão quanto com a dieta hiperlipídica, enquanto o treinamento de força não foi capaz de induzir as mesmas adaptações. Estes resultados são corroborados por estudos prévios (Lira *et al.*, 2009; Lira *et al.*, 2010; Ropelle *et al.*, 2010) que observaram o mesmo comportamento em ratos magros e obesos após uma sessão e/ou um período de exercício aeróbio. A IL-10 é um importante agente imunoregulador com múltiplos efeitos biológicos. No citoplasma, tem sido demonstrado que a IL-10 bloqueia a atividade do NF- $\kappa$ B em dois níveis suprimindo a atividade I $\kappa$ B ou a atividade da ligação NF- $\kappa$ B ao DNA (Schottelius *et al.*, 1999). Sendo assim, baixos níveis de IL-10 tem sido observados na obesidade, SM e DMII (Arslan, Erdur & Aydin, 2010). Além disso, Ropelle *et al.* (2010) observaram que o aumento de IL-10 devido ao exercício ou por infusão hipotalâmica bloqueia a sinalização da via IKK/NF- $\kappa$ B, reduz o estresse no retículo endoplasmático, restaura as quinases serina e treonina (Akt), bem como atua como um sinal de tradução e ativação da fosforilação da transcrição-3 (STAT3), promovendo um reequilíbrio no consumo alimentar de animais obesos. De acordo com Waters *et al.* (46), o aumento de IL-10 parece ser um fator de proteção importante contra a resistência à insulina, aterosclerose e isquemia aguda coronariana.

Adicionalmente, nossos achados confirmaram as evidências que apontam que a dieta hiperlipídica afeta o perfil lipídico de ratos (Estadella *et al.*, 2004; Sene-Fiorese *et al.*, 2008). A dieta rica em gordura provocou aumento dos níveis séricos de TGL e colesterol total. Nesse contexto, evidências encontradas na literatura indicam que alterações no perfil lipídico estão associadas com a SM (Touati *et al.*, 2010), resistência a ação da insulina e esteatose hepática não alcoólica (Marques *et al.*, 2010). O presente estudo mostrou que os animais que realizaram natação ou treinamento de força apresentaram maiores valores de HDL e menores valores de colesterol total, independentemente da dieta. Contudo, somente o treinamento resistido foi eficiente em apresentar menores níveis de TGL, contrastando com estudos que tem reportado menores níveis de TGL após um período de treinamento aeróbio (Sene-Fiorese *et al.*, 2008; Marques *et al.*, 2010; Touati *et al.*, 2010). A expressão alterada de TNF- $\alpha$  no grupo NT-HL, mesmo após oito semanas de treinamento de natação, pode ser a resposta para estes achados. De acordo com

Galic, Oakhill & Steinberg (2010) o TNF-alfa pode influenciar na redução da oxidação de AGL nos hepatócitos e músculo esquelético através de indução da proteína fosfatase 2C e da supressão da atividade da AMPK. Nesse sentido, a redução nas taxas de oxidação dos AGL é acompanhada pelo acúmulo de lipídios bioativos como os TGL (Galic, Oakhill & Steinberg, 2010).

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou claramente os potenciais benefícios de ambas as modalidades de exercício, natação e treinamento de força, como importantes estratégias não-farmacológicas no controle dos efeitos deletérios da dieta hiperlipídica na área de adipócitos, no perfil lipídico, e principalmente, no processo inflamatório em ratos. Além disso, foi demonstrado de forma inédita que o treinamento de força de alta intensidade induz a muitas adaptações positivas em animais obesos, mesmo com um volume baixo de treinamento. Nesse contexto, nós podemos sugerir que o treinamento concorrente, ou em outras palavras, o treinamento de natação de intensidade moderada e longa duração associado ao treinamento de força de alta intensidade e curta duração poderia ser uma grande escolha na prevenção e/ou tratamento da obesidade. Desse modo, sugerimos futuros estudos com estas duas modalidades associadas, em animais e humanos, para confirmar essas perspectivas.

## 9. REFERÊNCIAS

- ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr* [S.I.], v. 47, n. 10, p. 829-39, Oct 2010.
- BATISTA, M. L., JR.; LOPES, R. D.; SEELAENDER, M. C.; LOPES, A. C. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arq Bras Cardiol* [S.I.], v. 93, n. 6, p. 643-51, 692-700, Dec 2009.
- BRADLEY, R. L.; JEON, J. Y.; LIU, F. F.; MARATOS-FLIER, E. Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [S.I.], v. 295, n. 3, p. E586-94, Sep 2008.
- BURNEIKO, R. C.; DINIZ, Y. S.; GALHARDI, C. M.; RODRIGUES, H. G.; EBAID, G. M.; FAINE, L. A.; PADOVANI, C. R.; CICOONA, A. C.; NOVELLI, E. L. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. *Food Chem Toxicol* [S.I.], v. 44, n. 7, p. 1167-72, Jul 2006.
- CALCATERRA, V.; DE AMICI, M.; KLETSY, C.; TORRE, C.; BRIZZI, V.; SCAGLIA, F.; ALBANESI, M.; ALBERTINI, R.; ALLAIS, B.; LARIZZA, D. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta Biomed* [S.I.], v. 80, n. 2, p. 117-23, Aug 2009.
- CHOI, K. M.; RYU, O. H.; LEE, K. W.; KIM, H. Y.; SEO, J. A.; KIM, S. G.; KIM, N. H.; CHOI, D. S.; BAIK, S. H. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* [S.I.], v. 75, n. 2, p. 235-40, Feb 2007.
- CINTI, S. The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [S.I.], v. 73, n. 1, p. 9-15, Jul 2005.
- CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. V. Exercício Físico e Síndrome Metabólica. *Rev Bras Med Esporte* [S.I.], v. 10, n. 4, p. 319-324, 2004.
- CORRIVEAU, P.; PAQUETTE, A.; BROCHU, M.; PRUD'HOMME, D.; RABASALHORET, R.; LAVOIE, J. M. Resistance training prevents liver fat accumulation in ovariectomized rats. *Maturitas* [S.I.], v. 59, n. 3, p. 259-67, Mar 20 2008.
- COSTA, J. V.; DUARTE, J. S. [Adipose tissue and adipokines]. *Acta Med Port* [S.I.], v. 19, n. 3, p. 251-6, May-Jun 2006.
- DÂMASO, A. *Obesidade*. Guanabara Koogan. ed. Rio de Janeiro: Manole, 2009. (2).
- DESPRES, J. P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* [S.I.], v. 444, n. 7121, p. 881-7, Dec 14 2006.
- DONNELLY, J. E.; BLAIR, S. N.; JAKICIC, J. M.; MANORE, M. M.; RANKIN, J. W.; SMITH, B. K. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* [S.I.], v. 41, n. 2, p. 459-71, Feb 2009.

DUARTE, F. O.; SENE-FIORESE, M.; MANZONI, M. S.; DE FREITAS, L. F.; CHEIK, N. C.; GARCIA DE OLIVEIRA DUARTE, A. C.; NONAKA, K. O.; DAMASO, A. Caloric restriction and refeeding promoted different metabolic effects in fat depots and impaired dyslipidemic profile in rats. *Nutrition* [S.I.], v. 24, n. 2, p. 177-86, Feb 2008.

ESTADELLA, D.; OYAMA, L. M.; DAMASO, A. R.; RIBEIRO, E. B.; OLLER DO NASCIMENTO, C. M. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. *Nutrition* [S.I.], v. 20, n. 2, p. 218-24, Feb 2004.

FINUCANE, M. M.; STEVENS, G. A.; COWAN, M. J.; DANAEI, G.; LIN, J. K.; PACIOREK, C. J.; SINGH, G. M.; GUTIERREZ, H. R.; LU, Y.; BAHALIM, A. N.; FARZADFAR, F.; RILEY, L. M.; EZZATI, M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* [S.I.], v. 377, n. 9765, p. 557-67, Feb 12 2011.

FOSTER-SCHUBERT, K. E.; CUMMINGS, D. E. Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr Rev* [S.I.], v. 27, n. 7, p. 779-93, Dec 2006.

GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* [S.I.], v. 316, n. 2, p. 129-39, Mar 25 2010.

GAUTHIER, M. S.; COUTURIER, K.; LATOUR, J. G.; LAVOIE, J. M. Concurrent exercise prevents high-fat-diet-induced macrovesicular hepatic steatosis. *J Appl Physiol* [S.I.], v. 94, n. 6, p. 2127-34, Jun 2003.

GOBATTO, C. A.; DE MELLO, M. A.; SIBUYA, C. Y.; DE AZEVEDO, J. R.; DOS SANTOS, L. A.; KOKUBUN, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* [S.I.], v. 130, n. 1, p. 21-7, Aug 2001.

GOLLISCH, K. S.; BRANDAUER, J.; JESSEN, N.; TOYODA, T.; NAYER, A.; HIRSHMAN, M. F.; GOODYEAR, L. J. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal- and high-fat diet-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [S.I.], v. 297, n. 2, p. E495-504, Aug 2009.

GOMEZ-MERINO, D.; DROGOU, C.; GUEZENNEC, C. Y.; CHENNAOUI, M. Effects of chronic exercise on cytokine production in white adipose tissue and skeletal muscle of rats. *Cytokine* [S.I.], v. 40, n. 1, p. 23-9, Oct 2007.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu Rev Immunol* [S.I.], Apr 5 2010.

GUERRA, R. L.; PRADO, W. L.; CHEIK, N. C.; VIANA, F. P.; BOTERO, J. P.; VENDRAMINI, R. C.; CARLOS, I. Z.; ROSSI, E. A.; DAMASO, A. R. Effects of 2 or 5 consecutive exercise days on adipocyte area and lipid parameters in Wistar rats. *Lipids Health Dis* [S.I.], v. 6, p. 16, 2007.

HAJER, G. R.; VAN HAEFTEN, T. W.; VISSEREN, F. L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* [S.I.], v. 29, n. 24, p. 2959-71, Dec 2008.

HANNIBAL, D.; ZOLET, N. E.; SOUZA, J. C.; SPERETTA, G. F. F.; LEITE, R. D.; PRESTES, J. Exercício Físico e Obesidade: O impacto das diferentes modalidades. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício* [S.I.], v. 4, n. 20, p. 218-229, 2010.

HANSEN, D.; DENDALE, P.; BERGER, J.; VAN LOON, L. J.; MEEUSEN, R. The effects of exercise training on fat-mass loss in obese patients during energy intake restriction. *Sports Med* [S.I.], v. 37, n. 1, p. 31-46, 2007.

HEBER, D. An integrative view of obesity. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 91, n. 1, p. 280S-283S, Jan 2010.

HIMAYA, A.; FANTINO, M.; ANTOINE, J. M.; BRONDEL, L.; LOUIS-SYLVESTRE, J. Satiety power of dietary fat: a new appraisal. *Am J Clin Nutr* [S.I.], v. 65, n. 5, p. 1410-8, May 1997.

HIRSCH, J.; GALLIAN, E. Methods for the determination of adipose cell size in man and animals. *J Lipid Res* [S.I.], v. 9, n. 1, p. 110-9, Jan 1968.

HORNBERGER, T. A., JR.; FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol* [S.I.], v. 29, n. 1, p. 16-31, Feb 2004.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* [S.I.], v. 259, n. 5091, p. 87-91, Jan 1 1993.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=1699&id\\_pagina=1](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1) Acesso em: 02 de fev. 2011.

KRETSCHMER, B. D.; SCHELLING, P.; BEIER, N.; LIEBSCHER, C.; TREUTEL, S.; KRUGER, N.; SCHOLZ, H. P.; HAUS, A. Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life Sci* [S.I.], v. 76, n. 14, p. 1553-73, Feb 18 2005.

LAMBERT, C. P.; WRIGHT, N. R.; FINCK, B. N.; VILLAREAL, D. T. Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol* [S.I.], v. 105, n. 2, p. 473-8, Aug 2008.

LEE, S.; PARK, Y.; ZUIDEMA, M. Y.; HANNINK, M.; ZHANG, C. Effects of interventions on oxidative stress and inflammation of cardiovascular diseases. *World J Cardiol* [S.I.], v. 3, n. 1, p. 18-24, Jan 26 2011.

LEITE, R. D.; PRESTES, J.; BERNARDES, C. F.; SHIGUEMOTO, G. E.; PEREIRA, G. B.; DUARTE, J. O.; DOMINGOS, M. M.; BALDISSERA, V.; DE ANDRADE PEREZ, S. E. Effects of ovariectomy and resistance training on lipid content in skeletal muscle, liver, and heart; fat depots; and lipid profile. *Appl Physiol Nutr Metab* [S.I.], v. 34, n. 6, p. 1079-86, Dec 2009.

LIRA, F. S.; ROSA, J. C.; PIMENTEL, G. D.; TARINI, V. A.; ARIDA, R. M.; FALOPPA, F.; ALVES, E. S.; DO NASCIMENTO, C. O.; OYAMA, L. M.; SEELAENDER, M.; DE MELLO, M. T.; SANTOS, R. V. Inflammation and adipose tissue: effects of progressive load training in rats. *Lipids Health Dis* [S.I.], v. 9, p. 109, 2010.

LIRA, F. S.; ROSA, J. C.; YAMASHITA, A. S.; KOYAMA, C. H.; BATISTA, M. L., JR.; SEELAENDER, M. Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF-alpha ratio in rat adipose tissue. *Cytokine* [S.I.], v. 45, n. 2, p. 80-5, Feb 2009.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* [S.I.], v. 25, n. 4, p. 402-8, Dec 2001.

LYON, C. J.; LAW, R. E.; HSUEH, W. A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* [S.I.], v. 144, n. 6, p. 2195-200, Jun 2003.

MARQUES, C. M.; MOTTA, V. F.; TORRES, T. S.; AGUILA, M. B.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. Beneficial effects of exercise training (treadmill) on insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in high-fat fed C57BL/6 mice. *Braz J Med Biol Res* [S.I.], v. 43, n. 5, p. 467-75, May 2010.

MIRANDA, P. J.; DEFRONZO, R. A.; CALIFF, R. M.; GUYTON, J. R. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* [S.I.], v. 149, n. 1, p. 33-45, Jan 2005.

MOKDAD, A. H.; FORD, E. S.; BOWMAN, B. A.; DIETZ, W. H.; VINICOR, F.; BALES, V. S.; MARKS, J. S. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* [S.I.], v. 289, n. 1, p. 76-9, Jan 1 2003.

MOSCHEN, A. R.; MOLNAR, C.; GEIGER, S.; GRAZIADEI, I.; EBENBICHLER, C. F.; WEISS, H.; KASER, S.; KASER, A.; TILG, H. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression. *Gut* [S.I.], v. 59, n. 9, p. 1259-64, Sep 2010.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) BOARD ON BIOLOGY (Ed.) Privacy Issues in Biomedical and Clinical Research. National Academies Press (US). Washington (DC), National Academies Press (US), 2010/09/17 ed. 1998.

NISHIDA, M.; MORIYAMA, T.; SUGITA, Y.; YAMAUCHI-TAKIHARA, K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circ J* [S.I.], v. 71, n. 8, p. 1234-8, Aug 2007.

ODA, E. The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. *Hypertens Res* [S.I.], v. 31, n. 7, p. 1283-91, Jul 2008a.

\_\_\_\_\_. No existing definition of metabolic syndrome meets criteria as a syndrome. *Int J Obes (Lond)* [S.I.], v. 32, n. 2, p. 393; author reply 394, Feb 2008b.

OTTO, T. C.; LANE, M. D. Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol* [S.I.], v. 40, n. 4, p. 229-42, Jul-Aug 2005.

PAULI, J. R.; CINTRA, D. E.; SOUZA, C. T.; ROPELLE, E. R. [New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [S.I.], v. 53, n. 4, p. 399-408, Jun 2009.

PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem* [S.I.], v. 42, p. 105-17, 2006.

PEREIRA, G. B.; PRESTES, J.; LEITE, R. D.; MAGOSSO, R. F.; PEIXOTO, F. S.; MARQUETI RDE, C.; SHIGUEMOTO, G. E.; SELISTRE-DE-ARAUJO, H. S.; BALDISSERA, V.; PEREZ, S. E. Effects of ovariectomy and resistance training on MMP-2 activity in rat calcaneal tendon. *Connect Tissue Res* [S.I.], v. 51, n. 6, p. 459-66, Dec 2010.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCH JR, A. H. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência a Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* [S.I.], v. 47, n. 2, p. 111-127, 2003.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* [S.I.], v. 98, n. 4, p. 1154-62, Apr 2005.

PIGHON, A.; PAQUETTE, A.; BARSALANI, R.; CHAPADOS, N. A.; YASARI, S.; DOUCET, E.; LAVOIE, J. M. Substituting food restriction by resistance training prevents liver and body fat regain in ovariectomized rats. *Climacteric* [S.I.], v. 12, n. 2, p. 153-64, Apr 2009.

PRESTES, J.; DE CASSIA MARQUETI, R.; SHIGUEMOTO, G. E.; LEITE, R. D.; PEREIRA, G. B.; SELISTRE-DE-ARAUJO, H. S.; BALDISSERA, V.; DE ANDRADE PEREZ, S. E. Effects of ovariectomy and resistance training on MMP-2 activity in skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* [S.I.], v. 34, n. 4, p. 700-6, Aug 2009.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* [S.I.], v. 37, n. 12, p. 1595-607, Dec 1988.

ROPELLE, E. R.; FLORES, M. B.; CINTRA, D. E.; ROCHA, G. Z.; PAULI, J. R.; MORARI, J.; DE SOUZA, C. T.; MORAES, J. C.; PRADA, P. O.; GUADAGNINI, D.; MARIN, R. M.; OLIVEIRA, A. G.; AUGUSTO, T. M.; CARVALHO, H. F.; VELLOSO, L. A.; SAAD, M. J.; CARVALHEIRA, J. B. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. *PLoS Biol* [S.I.], v. 8, n. 8, 2010.

SAKURAI, T.; IZAWA, T.; KIZAKI, T.; OGASAWARA, J. E.; SHIRATO, K.; IMAIZUMI, K.; TAKAHASHI, K.; ISHIDA, H.; OHNO, H. Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* [S.I.], v. 379, n. 2, p. 605-9, Feb 6 2009.

SARIS, W. H.; BLAIR, S. N.; VAN BAAK, M. A.; EATON, S. B.; DAVIES, P. S.; DI PIETRO, L.; FOGELHOLM, M.; RISSANEN, A.; SCHOELLER, D.; SWINBURN, B.; TREMBLAY, A.; WESTERTERP, K. R.; WYATT, H. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* [S.I.], v. 4, n. 2, p. 101-14, May 2003.

SCHOTTELIUS, A. J.; MAYO, M. W.; SARTOR, R. B.; BALDWIN, A. S., JR. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding. *J Biol Chem* [S.I.], v. 274, n. 45, p. 31868-74, Nov 5 1999.

SCHRAUWEN, P.; WESTERTERP, K. R. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr* [S.I.], v. 84, n. 4, p. 417-27, Oct 2000.

SENE-FIORESE, M.; DUARTE, F. O.; SCARMAGNANI, F. R.; CHEIK, N. C.; MANZONI, M. S.; NONAKA, K. O.; ROSSI, E. A.; DE OLIVEIRA DUARTE, A. C.; DAMASO, A. R. Efficiency of intermittent exercise on adiposity and fatty liver in rats fed with high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)* [S.I.], v. 16, n. 10, p. 2217-22, Oct 2008.

SIMOES, H. G.; CAMPBELL, C. S.; KUSHNICK, M. R.; NAKAMURA, A.; KATSANOS, C. S.; BALDISSERA, V.; MOFFATT, R. J. Blood glucose threshold and the metabolic responses to incremental exercise tests with and without prior lactic acidosis induction. *Eur J Appl Physiol* [S.I.], v. 89, n. 6, p. 603-11, Aug 2003.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* [S.I.], v. 6, n. 10, p. 772-83, Oct 2006.

TOCK, L.; PRADO, W. L.; CARANTI, D. A.; CRISTOFALO, D. M.; LEDERMAN, H.; FISBERG, M.; SIQUEIRA, K. O.; STELLA, S. G.; ANTUNES, H. K.; CINTRA, I. P.; TUFIK, S.; DE MELLO, M. T.; DAMASO, A. R. Nonalcoholic fatty liver disease decrease in obese adolescents after multidisciplinary therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [S.I.], v. 18, n. 12, p. 1241-5, Dec 2006.

TOUATI, S.; MEZIRI, F.; DEVAUX, S.; BERTHELOT, A.; TOUYZ, R. M.; LAURANT, P. Exercise Reverses Metabolic Syndrome in High Fat Diet-Induced Obese Rats. *Med Sci Sports Exerc* [S.I.], Jul 7 2010.

VIEIRA, V. J.; VALENTINE, R. J.; WILUND, K. R.; ANTAO, N.; BAYNARD, T.; WOODS, J. A. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [S.I.], v. 296, n. 5, p. E1164-71, May 2009.

VOLP, A. C.; ALFENAS RDE, C.; COSTA, N. M.; MINIM, V. P.; STRINGUETA, P. C.; BRESSAN, J. [Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [S.I.], v. 52, n. 3, p. 537-49, Apr 2008.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* [S.I.], v. 112, n. 12, p. 1785-8, Dec 2003.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* [S.I.], v. 894, p. i-xii, 1-253, 2000.

WINKLER, G.; KISS, S.; KESZTHELYI, L.; SAPI, Z.; ORY, I.; SALAMON, F.; KOVACS, M.; VARGHA, P.; SZEKERES, O.; SPEER, G.; KARADI, I.; SIKTER, M.; KASZAS, E.; DWORAK, O.; GERO, G.; CSEH, K. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol* [S.I.], v. 149, n. 2, p. 129-35, Aug 2003.

WOODS, J. A.; VIEIRA, V. J.; KEYLOCK, K. T. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Neurol Clin* [S.I.], v. 24, n. 3, p. 585-99, Aug 2006.

YADAV, M.; AKOBENG, A. K.; THOMAS, A. G. Breast-feeding and childhood obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [S.I.], v. 30, n. 3, p. 345-6, Mar 2000.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* [S.I.], v. 372, n. 6505, p. 425-32, Dec 1 1994.

## ANEXO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
 PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
 Comissão de Ética em Experimentação Animal  
 Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676  
 Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110  
 Fax: (016) 3361.3176  
 CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil  
[propg@power.ufscar.br](mailto:propg@power.ufscar.br) - [www.propg.ufscar.br](http://www.propg.ufscar.br)

---

**Parecer da Comissão de Ética em Experimentação Animal nº 028/2009**

Protocolo nº 031/2009

A Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de São Carlos – CEEA/UFSCar – na sua 34<sup>a</sup>. Reunião, ocorrida em 18/08/2009, **APROVOU** o trabalho intitulado **“INFLUÊNCIA DOS TREINAMENTOS AERÓBICOS E DE FORÇA SOBRE A CONCENTRAÇÃO DAS CITOMAS INTERLEUCINA-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ). INTERLEUCINA-6 (IL-6), FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF) –  $\alpha$ ; LEPTINA, RESISTINA E PROTEINA C REATIVA (PCR) EM RATOS OBESOS”**, apresentado Guilherme Fleury Fina Speretta, Ana Claudia Garcia de Oliveira Duarte, Fernanda Oliveira Duarte, Marcela Sene Fiorese, Marisa Cristina Rosante e José Alves de Souza.

São Carlos, 19 de agosto de 2009.

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Keico Okino Nonaka**

Presidente da Comissão de Ética em Experimentação Animal