

THIAGO RICARDO DOS SANTOS TENÓRIO

**EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DE TREINAMENTO AERÓBIO
SOBRE A CONCENTRAÇÃO CIRCULANTE DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS E DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL DE ADOLESCENTES
OBESOS SUBMETIDOS À INTERVENÇÃO MULTIDISCIPLINAR**

RECIFE, 2014

THIAGO RICARDO DOS SANTOS TENÓRIO

**EFEITOS DE DIFERENTES INTENSIDADES DE TREINAMENTO AERÓBIO
SOBRE A CONCENTRAÇÃO CIRCULANTE DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS E DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL DE ADOLESCENTES
OBESOS SUBMETIDOS À INTERVENÇÃO MULTIDISCIPLINAR**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa Associado de Pós-Graduação em Educação Física UPE/UFPA como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde, desempenho e movimento humano

Orientador: Prof. Dr. Wagner Luiz do Prado

Coorientadora: Prof^a. Dr^a Patrícia Moura

RECIFE, 2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Universidade de Pernambuco – Recife

Tenório, Thiago Ricardo dos Santos

T312e Efeitos de diferentes intensidades de treinamento aeróbio sobre a concentração circulante de biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial de adolescentes obesos submetidos à intervenção multidisciplinar / Thiago Ricardo dos Santos Tenório. - Recife:UFPB; UPE, Escola Superior de Educação Física, 2014.

98 f.

Orientador: Prof^o. Dr^o. Wagner Luiz Prado.

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Patrícia Moura

Dissertação (Mestrado – Educação Física) Universidade Federal da Paraíba; Universidade de Pernambuco, Escola Superior de Educação Física, Programa Associado de Pós-Graduação em Educação Física UPE/UFPB, 2014.

1. Inflamação 2. Obesidade 3. Adipocinas 4. Exercício Físico 5. Adolescência 6. Educação Física - Dissertação
I. Prado, Wagner Luiz (orient.). II. Moura, Patrícia (co-orient.)
III. Universidade de Pernambuco, Escola Superior de Educação Física, Programa de Pós-Graduação em Educação Física UPE/UFPB, 2014 III. Título.

CDU 796.02

PROGRAMA ASSOCIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
EDUCAÇÃO FÍSICA UPE/UFPB

CURSO DE Mestrado em Educação Física CURSO DE Doutorado em Educação Física

A dissertação Efeitos de diferentes intensidades de treinamento aeróbio sobre a concentração circulante de biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial de adolescentes obesos submetidos à intervenção multidisciplinar.

Elaborada por THIAGO RICARDO DOS SANTOS TENÓRIO

Foi julgada pelos membros da Comissão Examinadora e aprovado para obtenção do título de MESTRE EM EDUCAÇÃO FÍSICA na área de concentração: Saúde, Desempenho e Movimento Humano.

Data: 24 de fevereiro de 2014.



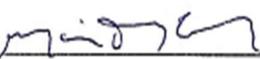
RAPHAEL MENDES RITTI DIAS
PAPGEF UPE/UFPB
Coordenador (UPE)

BANCA EXAMINADORA:


MARIA DO SOCORRO BRASILEIRO SANTOS
UFPB



RAPHAEL MENDES RITTI DIAS
UPE - ESEF



MARIA TEREZA CARTAXO MUNIZ
UPE - ICB

Dedico este trabalho a toda minha família, mas principalmente ao meu filho Luca, que me fez amar de um jeito que antes desconhecia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois nada tem sentido sem Tê-lo em pensamento, e por ter me dado o dom da vida.

Agradeço aos meus pais, Telma Pereira e Ricardo Tenório por terem aceitado com maestria a graça de serem meus pais. Obrigado pela educação, pelo amor, pelo carinho, com certeza vocês estão na base de todas as minhas ações pensáveis.

Agradeço as minhas avós Maria do Socorro e Arlinda Bezerra. Uma por estar sempre cuidando de mim desde criança, e a outra que mesmo somente durante as férias, aprendi a admirar. Confesso, sou criado por vó.

Agradeço aos meus avôs (*in memoriam*) Carlos Alberto e Álvaro Tenório, que cada um com suas peculiaridades, me ensinaram um monte de coisas, simplesmente com gestos e ações, apesar de poucas palavras. Hoje sinto que eles olham por mim lá de cima. Saudades.

Agradeço de todo coração, a minha esposa e companheira Fernanda Caldas, pois sem o apoio dela, com toda certeza, nada em minha vivência acadêmica seria possível. Obrigado por ser a mãe do meu filho, só Deus sabe a tranquilidade que eu tenho em saber que você é a mãe dele, e que você é a fortaleza dele. Obrigado meu amor, e desculpa pelos períodos ausentes, pela falta de paciência, pela insensatez, mas que mesmo nesses períodos você sempre foi o meu guia. Te amo!!!

Agradeço em especial, a meu filho Luca, simplesmente por ele existir, por ele ter me escolhido como pai, por ele ser essa criança cheia de vida e que preenche muitos espaços, que em mim, nunca haviam sido preenchidos. Obrigado meu filho, todas as escolhas seguras, e as melhores que eu fiz, foram com você em pensamento. Eu te amo cabeça!!

As minhas tias e tios, também fizeram muito por mim em diferentes fases da minha vida. São tantos que eu não vou citar nomes se não posso cometer o erro de esquecer alguém.

Ao meu tio e padrinho Sebastião Carneiro, o Neto, pelo incentivo, pelas palavras e pelo olhar sempre com atenção nas minhas ideias de vida.

Agradeço ao meu irmão Túlio Tenório, pelo qual, sempre tive um cuidado imenso, por vezes exagerado, quase que como filho. Mas que hoje tem se mostrado um grande amigo. Irmão, eu te admiro muito!

Ao meu irmão Ricardo Tenório Filho, que mesmo em todos esses anos de distância, sempre o senti por perto em sentimento. Agradeço por ter sempre me escutado e me estendido às mãos em momentos complicados, inclusive cruciais para a realização deste trabalho. Irmão, eu te admiro também! Sim. Obrigado por ter me dado um sobrinho lindo! O primeiro a gente nunca esquece.

Aos meus primos, Tarcísio, Rodrigo, Rafaela, Ritinha, Roberta, Fernandinho, Michele, Mariana, Carlinhos, Caio, Aline, Amanda, Cezinha, Pedrinho, Matheus, Felipe, Camila, Gabriel, Caio José, por serem ótimos seres humanos.

Aos meus amigos de infância, de época colegial, da época de faculdade, de todas as épocas. Foram importantes em cada fase!

Agradeço ao meu orientador e pai acadêmico Prof. Dr. Wagner Luiz do Prado. Obrigado por ter acreditado em mim desde 2008, na iniciação científica. Obrigado por todos os ensinamentos, oportunidades, puxões de orelha, broncas e elogios. Com certeza, cada um desses itens me fez crescer durante esses anos. Eu te admiro muito!

Agradeço a Prof.^a Dr.^a. Patrícia Moura, que como figura de co-orientadora proporcionou uma maior sustentabilidade para este trabalho. Obrigado professora.

Agradeço ao Prof. Dr. Raphael Mendes Ritti Dias que aprendi a admirar desde a graduação.

Ao Prof. Dr. Luiz Guilherme (UFSC), o qual abriu as portas do LAEF durante minha estadia na ilha da magia. Grande mestre.

Agradeço a todos os integrantes do Grupo de Estudos em Nutrição e Exercício, Priscyla Praxedes, Carla Santana, Camila Tenório, Victor Ferreira, Ivana Dantas. Aos moleques “gente boa” Victor Hugo e Tércio Araújo. As minhas amigas e companheiras de coleta árdua Camila Freitas e Yara Fidelix, adoro vocês, obrigado por todos os momentos de descontração também. Obrigado ao meu amigo Daniel

Calado, o Curi da novela das oito. Obrigado aos antigos mestrandos com os quais aprendi muito, Pedro Neves, Tatiana Acioli, Rodrigo Aniceto e Humberto Gomes, grandes mestres!

Ao meu amigo e mestre da estatística, Breno Farah, sem ele as coisas ficam difíceis. Admiro muito!

Agradeço a Vanessa Texeira, pela ajuda na biologia molecular e nos polimorfismos da vida.

Agradeço ao Lars Bo Andersen, pelo constante apoio na fase de análise de dados.

Agradeço aos profissionais da equipe multidisciplinar: Mara Lofrano (Psicóloga), Nair Cristina (Endocrinologista), Roberta Costi (Nutricionista).

Aos membros da banca de exame de defesa: Prof^a Dr^a Maria Tereza Cartaxo Muniz, Prof^a Dr^a Maria do Socorro Brasileiro Santos e o Prof. Dr. Raphael Medes Ritti Dias.

A Unidade de Pesquisa Clínica (UNIPECLIN) na pessoa do Dr. Moacir Novaes, um grande parceiro de nosso projeto.

Aos voluntários, que sem eles não há pesquisa.

A Universidade de Pernambuco pela infraestrutura.

A ESEF pela estrutura física e aos funcionários que sempre estão dispostos a ajudar.

Aos professores do Programa Associado de Pós-Graduação em Educação Física pelos inúmeros ensinamentos, e pela vontade transparente de fazer pesquisa.

A CAPES pela concessão da bolsa de estudos durante todo o mestrado.

Por fim, obrigado a todos que estiveram juntos comigo, os amigos de floripa (Valter, Dalpupo, Gheler), aos meus familiares distantes, aos grandes mestres da época de colégio, e mais uma vez a DEUS, pelo dom da vida.

“Os nossos pais amam-nos porque somos seus filhos, é um fato inalterável. Nos momentos de sucesso, isso pode parecer irrelevante, mas nas ocasiões de fracasso, oferecem um consolo e uma segurança que não se encontram em qualquer outro lugar.” (Bertrand Russel)

RESUMO

Introdução: A obesidade é caracterizada por um acúmulo excessivo de tecido adiposo. Evidências sugerem haver uma relação direta entre adiposidade e processos inflamatórios subclínicos crônicos. Tal estado inflamatório aumenta os riscos de eventos cardiovasculares em indivíduos obesos, inclusive durante a infância e adolescência. Entretanto, especula-se que o treinamento físico seja capaz de reverter ou controlar o quadro inflamatório associado à obesidade. **Objetivos:** O presente estudo tem como principais objetivos: 1) Comparar a contagem de leucócitos e subpopulações entre adolescentes obesos e eutróficos, bem como, verificar sua relação com a aptidão cardiorrespiratória; 2) Verificar os efeitos do treinamento aeróbio em diferentes intensidades sobre a concentração circulante de biomarcadores de inflamação e disfunção endotelial de adolescentes obesos. **Métodos:** Foram selecionados adolescentes obesos ($14,28 \pm 2,24$ anos / $34,28 \pm 4,06$ kg/m²) e eutróficos ($16,78 \pm 1,27$ anos / $20,79 \pm 1,86$ kg/m²), de ambos os gêneros, com idade entre 13 e 18 anos. Após a seleção, os adolescentes obesos foram randomizados em três grupos: Grupo Treinamento de Alta Intensidade (GTAI / n=31), Grupo Treinamento de Baixa Intensidade (GTBI / n=31) e Grupo Controle (GC / n=45). Os adolescentes obesos do GTAI e GTBI foram submetidos à intervenção multidisciplinar com duração de 24 semanas, composto por exercícios físicos, acompanhamentos nutricionais, clínicos e psicológicos. Foram realizadas avaliações de composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e sanguínea, em duas ocasiões: basal e após 24 semanas de intervenção. Os adolescentes eutróficos foram submetidos às mesmas avaliações no período basal. **Resultados:** Os adolescentes obesos apresentaram maiores níveis de leucócitos totais ($8,12 \pm 2,36$ u/L x 10^3 , p=0,001), neutrófilos ($4,33 \pm 1,86$ u/L x 10^3 , p=0,002) e monócitos ($0,70 \pm 0,22$ u/L x 10^3 , p=0,002) em comparação aos eutróficos. Após ajuste para idade e IMC, a aptidão física foi negativamente associada com leucócitos totais (p=0,013) neutrófilos (p=0,012) e monócitos (p=0,042) apenas nos adolescentes do sexo masculino. Adicionalmente, após 24 semanas de intervenção multidisciplinar, no GTAI houve redução significativa dos níveis circulantes de monócitos (Basal: $699,5 \pm 298,8$ u/L; 24 semanas: $523,5 \pm 186,8$ u/L, p<0,001), VCAM-1 (Basal: $862,6 \pm 190,2$ ng/ml; 24 semanas: $777,8 \pm 118,0$ ng/ml, p<0,001) e leptina (Basal: $33,3 \pm 11,5$ ng/ml; 24 semanas: $26,8 \pm 15,2$ ng/ml, p<0,001), e no GTBI houve

diminuição dos níveis circulantes de leptina (Basal: $28,9 \pm 11,3$ ng/ml; 24 semanas: $24,8 \pm 12,1$ ng/ml, $p < 0,001$). **Conclusão:** Os resultados do presente estudo apontam evidências de que adolescentes obesos apresentam níveis mais elevados de leucócitos (monócitos e neutrófilos) em comparação com adolescentes eutróficos, sugerindo um estado pró-inflamatório crônico o qual é relacionado à adiposidade e aptidão cardiorrespiratória. Além disso, a intervenção multidisciplinar, com 24 semanas de duração, parece eficiente no controle do estado inflamatório crônico em adolescentes obesos, principalmente via redução da concentração circulante de monócitos, VCAM-1 e leptina, entretanto vale ressaltar que tais resultados são mais pronunciados quando o treinamento é realizado em alta intensidade.

Palavras-chave: Inflamação; Obesidade; Adipocinas; Exercício Físico; Adolescência

ABSTRACT

Introduction: Obesity is characterized by an excessive accumulation of adipose tissue. Evidence suggests there is a direct relationship between adiposity and chronic subclinical inflammation. This inflammatory condition increases the risk of cardiovascular events in obese individuals, including during childhood and adolescence. However, it is speculated that physical training is able to reverse or control this frame. **Objectives:** The present study has as main objectives: 1) to compare the leukocyte count and subpopulations between obese and normal weight adolescents, as well as verify their relationship to cardiorespiratory fitness, 2) to compare the effects of aerobic exercise training at different intensities on the concentration circulating biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in obese adolescents. **Methods:** Obese (14.28 ± 2.24 years / 34.28 ± 4.06 kg.m⁻²) and normal weight (16.78 ± 1.27 years / 20.79 ± 1.86 kg.m⁻²) adolescents of both genders, aged between 13 and 18 years were selected. After selecting obese adolescents were randomized into three groups: Group Training High Intensity (GTAI / n = 31), Group Training Low intensity (GTBI / n = 31) and control group (CG / n = 45). Obese adolescents GTAI and GTBI underwent multidisciplinary intervention duration of 24 weeks consisting of physical exercises, nutritional, clinical and psychological accompaniments. Baseline and after 24 weeks of follow-up, evaluation of body composition, cardiorespiratory fitness and inflammatory profile, were performed on two occasions. The normal weight adolescents were subjected to the same evaluations at baseline. **Results:** Obese adolescents have higher levels of total leukocytes (8.12 ± 2.36 u/L $\times 10^3$, $p=0.001$), neutrophils (4.33 ± 1.86 u/L $\times 10^3$, $p=0.002$) and monocytes (0.70 ± 0.22 u/L $\times 10^3$, $p=0.002$) compared to normal weight adolescents. After adjustment for age and BMI, physical fitness was negatively associated with total leukocytes ($p=0.013$), neutrophils ($p=0.012$) and monocytes ($p=0.042$) only in male adolescents. Furthermore, after 24 weeks of multidisciplinary intervention, was in GTAI significant reduction in circulating levels of monocytes (baseline: 699.5 ± 298.8 u/L , 24 weeks : 523.5 ± 186.8 u/L, $p<0.001$), VCAM-1 (baseline: 862.6 ± 190.2 ng/ml, 24 weeks: 777.8 ± 118.0 ng/ml, $p<0.001$) and leptin (baseline: 33.3 ± 11.5 ng/ml, 24 weeks: 26.8 ± 15.2 ng/ml, $p < 0.001$) , and GTBI decreased circulating leptin levels (baseline: 28.9 ± 11.3 ng/ml, 24 weeks: 24.8 ± 12.1 ng/ml, $p<0.001$). **Conclusion:** The results of this study show new evidence that

obese adolescents have higher levels of leukocytes (monocytes and neutrophils) compared with normal weight adolescents, suggesting a chronic proinflammatory state that presents itself related to adiposity and cardiorespiratory fitness. Furthermore, we suggest that multidisciplinary intervention is effective in controlling chronic inflammatory state observed in obese adolescents, especially by reducing the concentration of circulating monocytes, VCAM - 1 and leptin, however it is noteworthy that these results are more pronounced when the training is performed at high intensity.

Keywords: Inflammation, Obesity, Biomarkers, Aerobic Exercise

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

I. REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Potenciais mecanismos de ação mieloperoxidase na aterogênese.....	26
---	----

II. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Figura 2. Fluxograma do ensaio clínico randomizado	32
--	----

III. ARTIGO 1

Figure 1. Leukocyte Count and subsets	43
---	----

IV. ARTIGO 2

Figura 1. Fluxograma do Ensaio Clínico Randomizado	57
--	----

Figura 2. Variação percentual do consumo pico de oxigênio relativo de adolescentes obesos após 24 semanas de acompanhamento	64
---	----

Figura 3. Resposta da concentração circulante de leucócitos e subpopulações após 24 semanas de acompanhamento	65
---	----

LISTA DE TABELAS

I. ARTIGO 1

Table 1. Anthropometry, body composition and cardiorespiratory fitness	42
Table 2. Relationship between leukocyte count and subsets with anthropometric parameters, body composition and cardiorespiratory fitness	43
Table 3. Association between cardiorespiratory fitness, total leukocytes, neutrophils and monocytes	44

II. ARTIGO 2

Tabela 1. Características basais dos adolescentes obesos....	62
Tabela 2. Efeitos de diferentes intensidades de treinamento aeróbio sobre variáveis antropométricas e composição corporal de adolescentes obesos	63
Tabela 3. Variação percentual nos parâmetros inflamatórios e de disfunção endotelial de adolescentes obesos após 24 semanas de intervenção multidisciplinar.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
CAMs	Moléculas de adesão celulares
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEPE	Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício
CO ₂	Dióxido de carbono
DEXA	Absortometria de feixe duplo de raios-x
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio padrão
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESEF	Escola Superior de Educação Física
GC	Grupo Controle
GEO	Grupo de Estudos da Obesidade
GTAI	Grupo treinamento alta intensidade
GTBI	Grupo treinamento baixa intensidade
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
Il-1	Interleucina 1
Il-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
LV1	Limiar ventilatório 1
MET	Equivalente metabólico da tarefa
MPO	Mieloperoxidase
TAB	Tecido adiposo branco
TLRs	Receptores <i>Toll-like</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UPE	Universidade de Pernambuco
VCAM-1	Molécula de adesão vascular-1
VE/VO ₂	Equivalente ventilatório de oxigênio
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ pico	Consumo oxigênio pico

LISTA DE SÍMBOLOS

~	Aproximadamente
β	Coefficiente de regressão
\pm	Desvio padrão
Δ	Delta de variação
\bar{X}	Média
%	Percentual
cm	Centímetros
h	Hora
kcal	Quilocalorias
kg	Quilograma
km	Quilômetro
l	Litro
m	Metros
min	Minutos
mRem	Millirem
°C	Graus <i>Celsius</i>
p95th	Percentil 95

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1 Obesidade e Inflamação.....	22
2.1.1 Implicações Clínicas da Inflamação.....	22
2.1.2 Mecanismos Fisiológicos da Inflamação Crônica na Obesidade.....	23
2.1.3 Obesidade e Biomarcadores.....	24
2.1.3.1 Leucócitos (Células Brancas).....	24
2.1.3.2 Mieloperoxidase (MPO).....	25
2.1.3.3 Moléculas de Adesão - Molécula de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1) e Molécula de Adesão da Célula Vascular-1 (VCAM-1).....	26
2.1.3.4 Interleucina-6 (IL-6).....	27
2.1.3.5 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α).....	28
2.1.3.6 Leptina.....	28
2.2 Exercício Físico e Inflamação.....	29
3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	31
3.1 Caracterização do Estudo	31
3.2 Amostra.....	31
3.3 Aspectos Éticos.....	32
3.4 Avaliações.....	32
3.4.1 Clínica	33
3.4.2 Antropometria.....	33
3.4.2.1 Massa Corporal.....	33
3.4.2.2 Estatura.....	33
3.4.2.3 Índice de Massa Corporal (IMC).....	33
3.4.3 Composição Corporal.....	34
3.4.4 Aptidão Cardiorrespiratória	34
3.4.5 Coleta Sanguínea.....	34
3.4.6 Análises Bioquímicas.....	35
3.5 Intervenção Multidisciplinar.....	35
3.5.1 Intervenção Nutricional.....	36
3.5.2 Intervenção Psicológica.....	36
3.5.3 Intervenção Clínica.....	36

3.5.4 Treinamento Físico.....	36
3.6 Análise Estatística.....	37
4. RESULTADOS.....	38
4.1 Artigo 1.....	38
4.2 Artigo 2.....	51
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
6. REFERÊNCIAS.....	81
APÊNDICE A.....	93
APÊNDICE B.....	94
ANEXO 1.....	97

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial, desencadeada pelo desequilíbrio entre ingestão e gasto energético. Quando o organismo se encontra em balanço energético positivo, armazena o excesso de energia sob a forma de glicogênio (muscular ou hepático) e/ou em forma de gordura, caso este estado de balanço energético positivo persista ao longo do tempo pode resultar em um acúmulo excessivo de gordura corporal, levando a obesidade (ALAM; NG; LARBI, 2012). O comportamento sedentário cada vez mais frequente durante o período da adolescência se apresenta fortemente relacionado com uma elevada prevalência de sobrepeso e obesidade (BARNETT et al., 2010).

O tecido adiposo branco (TAB), antes reconhecido apenas como órgão passivo de estoque energético, é considerado atualmente um importante órgão endócrino e metabolicamente ativo. O TAB expressa e/ou secreta uma série de substâncias bioativas com ação local ou sistêmica, que estão envolvidas em diversos processos metabólicos e inflamatórios, tais substâncias são conhecidas como adipocinas (KERSHAW; FLIER, 2004; TILG; MOSHEN, 2006).

Evidências apontam uma relação direta entre adiposidade e ativação de vias pró-inflamatórias (FURUKAWA et al., 2004; IYER et al., 2010), bem como, incremento do estresse oxidativo (GUSTAFSSON et al., 2013). Neste sentido, sugere-se que a inflamação desempenhe um papel chave para o desenvolvimento de doenças associadas à obesidade, tais como, a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (IYER et al., 2010), do mesmo modo, o estresse oxidativo pode ser nocivo para o desenvolvimento das condições relacionadas ao excesso de gordura (ex.: hipertensão, aterosclerose, DM2) (FURUKAWA et al., 2004).

Nos estágios iniciais de aterosclerose, biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial, incluindo a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), a molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) e a mieloperoxidase (MPO), encontram-se aumentados em resposta à inflamação subclínica e desempenham papel importante na gênese da placa aterosclerótica (BOSANSCÁ et al., 2010).

Postula-se que o excesso de lipídeos intracelulares nos adipócitos (triacilglicerol) induz o *stress* intracelular, resultando na ativação de cascatas inflamatórias (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011), sendo este um dos possíveis mecanismos envolvidos na inflamação sub-clínica crônica verificada na obesidade.

Além disso, o suprimento sanguíneo inadequado ao adipócito resulta em hipóxia, o que também contribui para a instalação de processos inflamatórios (PASSARICA et al., 2009).

Dentre os mediadores inflamatórios que se encontram elevados em indivíduos obesos, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) merece destaque, pois devido a sua ação pleiotrópica (ex: pró-inflamatória), desempenha um papel central no desenvolvimento da inflamação adipocitária, com ações adicionais no metabolismo lipídico e na sinalização da insulina (RODRIGUEZ-HERNANDEZ et al., 2013). Além disso, o TNF- α modula a secreção de outras citocinas envolvidas nos processos inflamatórios, promovendo elevação da interleucina-6 (IL-6), redução dos níveis de adiponectina entre outros (WANG; TRAYHURN, 2006).

A prática regular de atividade física favorece a redução de massa corporal, além de oferecer proteção contra todas as causas de mortalidade, em especial contra diabetes mellitus Tipo 2, câncer de cólon e mama, eventos cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica e aterosclerose, além de outras causas de mortalidade associadas à inflamação crônica (GLEESON et al., 2011).

Estudos prévios demonstraram que o treinamento físico, especialmente o aeróbio, promove alterações benéficas no perfil lipídico (KRAUS et al., 2002), glicídico (SHAW et al., 2006), composição corporal (LAZZER et al., 2011), além de melhorar a aptidão física (BUCHAN et al., 2011) e qualidade de vida (LOFRANO-PRADO et al., 2009) de adolescentes obesos, entretanto, vale ressaltar que os efeitos do treinamento aeróbio são intensidade dependente, e até o momento são escassos os estudos que analisaram os efeitos de diferentes intensidades de treinamento aeróbio sobre a concentração sérica de biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial de adolescentes obesos.

Acredita-se que o tratamento ideal da obesidade seja resultado de uma combinação multidisciplinar de intervenções nutricionais, psicológicas, clínicas e a prática regular de exercícios físicos (CURIONI; LOURENÇO, 2005), tais intervenções parecem ser mais efetivas em crianças e adolescentes (SNETHEN; BROOME; CASHIN, 2006).

Dada a relevância do tema e a necessidade eminente do desenvolvimento de tratamentos mais eficazes no gerenciamento das desordens cardiometabólicas associadas à obesidade, o presente estudo objetivou comparar os efeitos do treinamento aeróbio em diferentes intensidades sobre a concentração circulante de

biomarcadores de inflamação e disfunção endotelial em adolescentes obesos submetidos à intervenção multidisciplinar.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A obesidade é uma doença crônica resultante de uma interação entre a susceptibilidade genética com estímulos ambientais (SINHA; KLING, 2009). A prevalência de sobrepeso/obesidade aumentou significativamente nas últimas décadas, girando em torno de 20% a 30% em crianças e adolescentes em todo o mundo (HEDLEY et al., 2004). Esta prevalência se torna ainda mais alarmante, uma vez que, existe uma grande probabilidade destes adolescentes se tornarem adultos obesos (DIETZ, 2011).

Estudos realizados em diferentes cidades brasileiras revelam que a prevalência de sobrepeso na população infanto-juvenil, varia de 8,4% a 19%, enquanto que a obesidade varia de 3,1% a 18% (GUIMARÃES et al., 2006; GIUGLIANO; CARNEIRO, 2004; OLIVEIRA et al., 2003; RONQUE et al., 2005; SOAR et al., 2004;). No estado de Pernambuco, um estudo recente com crianças e adolescentes, revelou uma prevalência de sobrepeso de 13,3%, e 4% de obesidade (LEAL et al., 2012). Estudos realizados especificamente na cidade de Recife demonstram uma prevalência de obesidade, em crianças e adolescentes entre 5,7% e 8,5% (BALABAN; SILVA, 2001; SILVA et al., 2002).

Concomitantemente a esse elevado número de indivíduos com sobrepeso e obesidade, observa-se a ascensão de doenças cardiovasculares e outras morbidades que elevam o risco de morte prematura, como por exemplo, a Diabetes Mellitus tipo 2, problemas do aparelho respiratório, alguns tipos de câncer, sendo todas estas doenças associadas ao acúmulo excessivo de tecido adiposo (KRUGER et al., 2007).

2.1 Obesidade e Inflamação

2.1.1 Implicações Clínicas da Inflamação

A inflamação é uma resposta fisiológica do organismo a estímulos nocivos, sejam eles físicos, químicos ou biológicos. A resposta inflamatória sistêmica é uma função imunológica composta por duas vias distintas, porém relacionadas, a inata e a adaptativa (MONTEIRO; AZEVEDO, 2010). Independente da via predominante, a inflamação é um processo complexo que envolve uma série de tipos celulares e mediadores químicos que agem em conjunto para iniciar, aumentar, sustentar, ou cessar a resposta inflamatória (YOU et al., 2013).

A resposta inflamatória pode ser tanto aguda – visando a eliminação imediata de um agente estressor – ou crônica – quando o indivíduo é exposto de forma prolongada e contínua ao agente estressor. Nesse sentido, o aumento da expectativa de vida e a adoção de hábitos pouco saudáveis se relacionam a estados prolongados de inflamação crônica de baixo grau (subclínica) (LIBBY, 2007).

A inflamação crônica é uma característica encontrada na fisiopatologia de várias doenças, incluindo as cardiovasculares (WILSON et al., 2005), diabetes mellitus tipo 2 (LAAKSONEN et al., 2004) e certos tipos de câncer (DOS SANTOS SILVA et al., 2010) e obesidade (MAKKI et al., 2013).

2.1.2 Mecanismos Fisiológicos da Inflamação Crônica na Obesidade

O conceito de inflamação na obesidade começou a atrair interesse dos pesquisadores da área a partir de meados da década de 90, particularmente, após a demonstração de aumento da expressão de TNF- α no tecido adiposo de roedores obesos e a melhoria da resistência à insulina após a neutralização desta citocina (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993; HOTAMISLIGIL et al., 1994). Desde a publicação desses estudos, vários outros demonstraram haver produção e secreção de várias citocinas, quimiocinas, hormônios e outros mediadores inflamatórios pelo tecido adiposo, culminando com o reconhecimento do tecido adiposo como um órgão endócrino (ROCHA; LIBBY, 2008).

Postula-se que a sobrecarga de nutrientes nos adipócitos induz o *stress* intracelular, que resulta na ativação de cascatas inflamatórias (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; HOTAMISLIGIL, 2006), sendo este, um dos possíveis mecanismos envolvidos no conceito de inflamação na obesidade. Além disso, o suprimento sanguíneo inadequado ao tecido adiposo resulta em hipóxia, o que também contribui para a instalação de processos inflamatórios (PASSARICA et al., 2009).

No entanto, não está claro como a hipóxia tecidual contribui para o estado pró-inflamatório na obesidade. Especula-se que a hipóxia desencadeia o recrutamento de células inflamatórias, o que leva a um aumento da inflamação local e sistêmica (YOU et al., 2013).

Estudos conduzidos em modelos experimentais demonstraram redução da pressão parcial de oxigênio intersticial e aumento da expressão de genes de resposta a hipóxia (HOSOGAI et al., 2007; RAUSCH et al., 2008; YE et al., 2007).

Sustentando a hipótese de baixos níveis de oxigenação no tecido adiposo na obesidade. Passarica e cols. (2009) demonstraram que em comparação com indivíduos eutróficos, indivíduos com sobrepeso/obesidade apresentaram menores níveis de oxigênio tecidual e maiores níveis de marcadores inflamatórios. Além disso, os autores também relataram uma relação inversa entre o nível de oxigênio e marcadores inflamatórios, sugerindo que a hipóxia pode ser um mecanismo desencadeante da inflamação.

Outra característica importante na fisiopatologia da inflamação na obesidade é o fato de que indivíduos obesos apresentam danos na parede do endotélio, e que durante o processo de lesão, o próprio endotélio expressa as moléculas de adesão celulares (CAMs), incluindo a VCAM-1 e a ICAM-1, as quais atraem seletivamente os leucócitos circulantes, principalmente os monócitos, que por sua vez, se tornam macrófagos ao se infiltrarem no endotélio (LIBBY, 2007).

Adicionalmente, estes macrófagos produzem citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e TNF- α , produzindo uma resposta inflamatória local que estimula a produção de marcadores pró-inflamatórios por outros tipos celulares, tais como as células endoteliais e as células musculares lisas; como resultado a resposta inflamatória é amplificada para além da sua origem local e passa a se tornar sistêmica (RIBEIRO et al., 2010). Paralelamente, os monócitos também podem se infiltrar no tecido adiposo, tornando-se macrófagos sintetizadores de citocinas pró-inflamatórias, tal fato que se apresenta exacerbado em indivíduos obesos (GHANIM et al., 2004).

Dessa maneira, evidências apontam que indivíduos obesos apresentam maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias circulantes, possivelmente devido ao excesso de adiposidade, havendo desta forma não apenas uma resposta local (adipocitária), mas também sistêmica e crônica (YOU et al., 2013).

2.1.3 Obesidade e Biomarcadores

2.1.3.1 Leucócitos (Células Brancas)

A análise da contagem de leucócitos é amplamente utilizada na prática clínica, pois é um procedimento simples, de baixo custo e efetivo na caracterização de quadros inflamatórios agudos ou crônicos (ENGSTRÖM; MELANDER; HEDBLAD, 2009; HOFFMAN et al., 2004). A contagem de leucócitos é frequentemente utilizada como indicativo de diversos tipos de injúrias.

Os leucócitos são as células funcionais do sistema imune e são divididos em subfrações, as quais atuam tanto no sistema imune inato, quanto no adaptativo (CRUVINEL et al., 2010). A leucocitose é um indicador de infecção ou inflamação, que ocorre em uma variedade de situações clínicas ou não, como por exemplo, no exercício físico, intoxicação, psicoses e cetoacidose diabética (CARVUSOGLU et al., 2006), estando associada a elevação dos riscos de mortalidade e morbidade (ASADOLAHI et al., 2010) em todas as pessoas. Esse tipo de associação é mais estabelecida com a doença arterial coronariana (CANNON et al., 2001) e cerebrovascular (KAZMIERSKI et al., 2001), entretanto também é verificada na hipertensão (TATSUKAWA et al., 2008) e na intolerância à glicose (FRITSCH; HARING; STUMVOLL, 2004).

Em um estudo longitudinal com duração de 23 anos envolvendo 16.940 homens de meia idade, foi verificada que a incidência de internações por insuficiência cardíaca foi maior entre aqueles com leucocitose (ENGSTRÖM; MELANDER; HEDBLAD, 2009), padrão semelhante também reportado em indivíduos obesos (DIXON, O`BRIEN, 2006).

Kim; Park (2008), em um estudo transversal com adolescentes obesas, encontraram associações positivas entre a quantidade de leucócitos, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura e adiposidade. Veronelli e cols. (2004) demonstraram que obesos submetidos à cirurgia bariátrica apresentaram diminuição significativa no IMC, na glicemia de jejum e na concentração de leucócitos totais, monócitos e neutrófilos quando comparados aos pares que não receberam nenhuma intervenção para controle ponderal.

2.1.3.2 Mieloperoxidase (MPO)

A mieloperoxidase (MPO) é uma heme proteína que desempenha um papel central nos processos inflamatórios, sintetizada e armazenada nos grânulos azurófilos dos neutrófilos, sendo secretada após a ativação funcional dessas células e possui propriedades pró-oxidativas e pró-inflamatórias (NIJHUIS et al., 2009). Ao reagir com peróxido de hidrogênio (H_2O_2) a MPO forma radicais livres e substâncias oxidantes (ex.: óxido nítrico), as quais podem provocar lesões teciduais, exercendo um efeito pleiotrópico na vasculatura (Figura 1) com potencial impacto no desenvolvimento de aterosclerose (NICHOLLS; HAZEN, 2005).

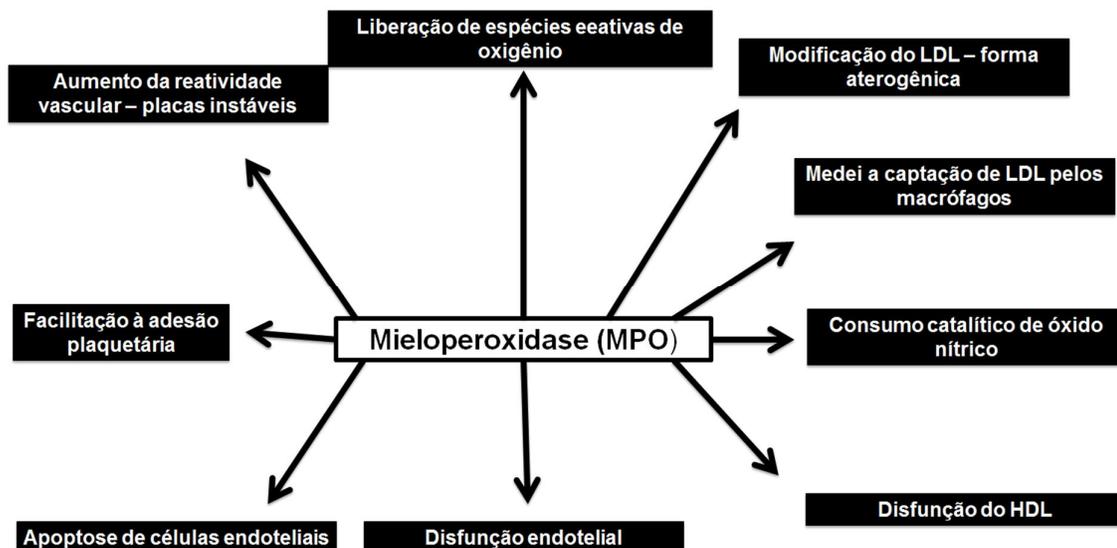


Figura 1. Potenciais mecanismos de ação mieloperoxidase na aterogênese. Modificado de Nicholls e Hazen (2005).

Além disso, é bem reportado na literatura que a MPO está envolvida na homeostase celular e tem um papel importante na iniciação e na progressão de doenças inflamatórias agudas e crônicas (NIJHUIS et al., 2009). Estudos recentes mostraram haver níveis elevados de MPO em adultos obesos quando comparados a eutróficos (ANDRADE et al., 2012; ZUR et al., 2011).

Em um estudo conduzido com 223 crianças obesas e 223 eutróficas (6 – 12 anos), Olza e cols. (2012), encontraram níveis elevados de MPO em crianças obesas quando comparadas seus pares eutróficos, além de reportarem uma associação positiva entre a MPO, fatores de risco cardiovasculares, citocinas pró-inflamatórias e resistência à insulina.

2.1.3.3 Moléculas de Adesão - Molécula de Adesão Intercelular 1 (ICAM-1) e Molécula de Adesão da Célula Vascular 1 (VCAM-1)

A ICAM-1 é uma glicoproteína membro da superfamília das imunoglobulinas e é expressa em uma grande variedade de células em condições normais ou de inflamação (STONER et al., 2013), atuando como receptor de adesão de leucócitos que, em resposta a estímulos inflamatórios, é expressa nas superfícies das células endoteliais, estimulando a migração dos leucócitos para os tecidos (HUBBARD; ROTHLEIN, 2000). Evidências apontam que a ICAM-1 é um parâmetro útil para

estimar a extensão da aterosclerose, embora também, seus níveis aumentados são encontrados em outras doenças cardiovasculares (WITOWSKA, 2005).

VCAM-1 é uma glicoproteína transmembrânica expressa pelas células endoteliais ativadas, células musculares lisas da parede vascular e algumas células dendríticas (LEY, 2001). A VCAM-1 desempenha papel importante na adesão de leucócitos no endotélio durante a instalação de processos inflamatórios (LIBBY, 2002).

Além da obesidade ser um fator de risco independente para a aterosclerose, estudos demonstraram níveis mais elevados de moléculas de adesão celular em obesos (ZICCARDI et al., 2002). Straczkowski e cols. (2002) encontraram níveis elevados de ICAM-1 e VCAM-1 em indivíduos obesos, adicionalmente descreveram sua relação com o sistema de ativação do TNF- α e com a resistência à ação da insulina. Por outro lado, estratégias de controle ponderal promovem redução nos níveis destas moléculas (MONTEIRO et al., 2012).

2.1.3.4 Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina envolvida em diversas ações inflamatórias, algumas vezes induzindo a um estado inflamatório (ação pró-inflamatória) e algumas inibindo a instalação de processos inflamatórios (ação anti-inflamatória), tal fato que a torna uma citocina com funções ambíguas. (GLEESON et al., 2011).

Durante a contração muscular (principalmente do músculo esquelético), ocorre elevação na síntese e secreção IL-6 (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Nesse caso, a IL-6 está envolvida com ações anti-inflamatórias diversificadas, incluindo efeitos inibitórios sobre a produção e secreção, principalmente de TNF- α , estímulo da síntese de citocinas anti-inflamatórias como o receptor antagonista da interleucina-1 (IL-1ra) e interleucina-10 (GLEESON et al., 2011).

Na obesidade ocorre exposição crônica a IL-6, o que prejudica a ação da insulina por disfunção das vias de sinalização intracelular (via ativação da tirosina fosfatase) ou no próprio receptor da insulina (NIETO-VASQUEZ et al., 2008). Além disso, a IL-6 induz a produção hepática de proteína c-reativa (PCR), um marcador de risco independente para doenças cardiovasculares (MONTGOMERY; BROWN, 2013), e induz também, a produção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (SPARKS et al., 2010). Durante processos inflamatórios já instalados, a IL-6 é produzida pelos monócitos, fibroblastos e pela fração do estroma vascular visceral

(FAIN et al., 2004). Na ausência de inflamação, o tecido adiposo parece ser o responsável por 15 a 30 % da concentração circulante total de IL-6 (LEAL; MAFRA, 2013).

2.1.3.5 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)

O TNF- α foi a primeira citocina identificada no tecido adiposo em ratos obesos, marcando o início do conceito de inflamação metabólica (HOTAMISLIGIL et al., 1993). O envolvimento direto do TNF- α com a resistência insulínica induzida pela obesidade foi confirmado através da infusão de diferentes doses desta citocina em modelos experimentais, o que interferiu diretamente na sinalização da insulina, bloqueando suas ações (HOTAMISLIGIL et al., 1994).

Está bem estabelecido na literatura que as células adiposas hipertrofiadas podem ser infiltradas por macrófagos e outras células inflamatórias (SMORLESI et al., 2012), desencadeando inflamação crônica de baixo grau com a ativação de macrófagos e um concomitante aumento da produção de TNF- α (LUMENG et al., 2007), o qual é considerado o autor central do recrutamento e ativação de células inflamatórias (CLARK, 2007). Outro fator importante é que o TNF- α pode acelerar a instalação de aterosclerose por meio da indução da expressão de moléculas de adesão no endotélio e nas células do músculo liso vascular (FROSTEGÅRD, 2013). Adicionalmente, o TNF- α induz a ativação de NF-KB, um fator essencial de transcrição que regula uma série de genes associados com a inflamação (ANTUNES; DAN, 2009).

2.1.3.6 Leptina

O gene da leptina foi clonado em 1994 pelo grupo do Dr. Friedman, em Nova York (ZHANG et al., 1994). Desde então se desencadeou uma revolução no entendimento da fisiopatologia da obesidade. A leptina caracteriza-se como um hormônio polipeptídico de 167 aminoácidos, codificado pelo gene *ob*, que é expresso principalmente por adipócitos, e atua como fator de sinalização entre o tecido adiposo e o sistema nervoso central, regulando a ingestão alimentar, o gasto energético e, conseqüentemente a massa corporal (MCGOWN et al., 2014; PADILHA et al., 2006).

No que tange a importância da inflamação metabólica, vale a pena mencionar que a leptina é capaz de modular respostas do sistema imune (DE ROSA et al.,

2007). Nesse sentido, a leptina se relaciona positivamente com a ativação de macrófagos, com produção de TNF- α e espécies reativas de oxigênio (EROs), e com a expressão aumentada de moléculas de adesão ao endotélio (KONSTANTIDINES et al. 2001; LOFFREDA et al., 1998).

Outro fator importante é o efeito potencial da leptina sobre a resposta dos linfócitos-T, regulando a proliferação da Naive e memória das células T (PAPATHANASSOGLU et al., 2006). Especificamente, a leptina estimula ou suprime a produção das citocinas, Th1 e Th2, respectivamente (PROCACCINI et al., 2012). Esses achados suportam a teoria de a leptina ser o elo entre o estado nutricional e a função celular imune. Nesse sentido, a leptina pode representar um importante alvo da interação imunológica em diversas condições fisiopatológicas.

2.2 Exercício Físico e Inflamação

A prática regular de atividade física oferece proteção ao desenvolvimento de uma ampla gama de doenças crônicas relacionadas com inflamação de baixo grau (MATHUR; PEDERSEN, 2008). Desse modo, o treinamento físico regular tem sido descrito como potente indutor de um estado anti-inflamatório crônico (GLEESON et al., 2011), mediado pela redução da adiposidade corporal, em resposta ao estado de balanço energético negativo imposto pelo exercício, com a subsequente diminuição dos níveis de adipocinas pró-inflamatórias e também por meio de um efeito anti-inflamatório de cada sessão de exercício (MATHUR; PEDERSEN, 2008; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

O efeito anti-inflamatório crônico e/ou agudo do exercício se dá por três possíveis mecanismos: redução de massa gorda visceral; aumento na produção/secreção de citocinas anti-inflamatórias; e/ou inibição da expressão de receptores *Toll-like* (TLRs) de monócitos e macrófagos (FLYNN; McFARLIN, 2006).

A redução da adiposidade induzida pelo exercício físico é uma das principais razões para a atenuação da expressão desregulada de adipocinas, porém não é a única, evidências apontam que outros efeitos subjacentes, como o antioxidante e o angiogênico auxiliam no controle da inflamação na obesidade (SAKURAI et al., 2013).

Em relação aos biomarcadores envolvidos nos processos inflamatórios e na disfunção endotelial, diversos estudos relatam o efeito benéfico do exercício físico sobre a concentração circulante em indivíduos saudáveis (FISHER et al., 2011;

NATALE et al., 2003; SAITO; KUSAKA; SHIMADA, 2003) e obesos (JOHANNSEN et al., 2012; MICHISHITA et al., 2010; TENÓRIO et al., 2012; THOMPSON et al., 2010).

No entanto os estudos previamente citados foram realizados em populações heterogêneas e sem padronização dos protocolos de exercício. Dessa forma, até o presente momento são escassos dados na literatura que demonstrem os efeitos de diferentes intensidades de treinamento físico aeróbio sobre a concentração circulante de biomarcadores envolvidos na instalação e/ou manutenção de estados inflamatórios comumente observados em obesos.

3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 Caracterização do Estudo

Esta dissertação é composta por duas partes distintas, porém complementares, as quais serão apresentadas em formato de dois artigos científicos. A primeira parte se caracteriza como um estudo correlacional com delineamento transversal. A segunda parte do estudo se caracteriza como um ensaio clínico randomizado.

3.2 Amostra

Os voluntários foram recrutados por meio de anúncios veiculados na mídia (jornal, revistas, rádio e televisão) da cidade do Recife e região metropolitana no ano de 2013. Foram incluídos na amostra adolescentes (13 a 18 anos), púberes (estágios 3 e 4) de acordo com os critérios estabelecidos por Tanner (1976) e obesos ($IMC > p95th$) de acordo com os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (KUKZMARSKI et al., 2000).

Como critérios de exclusão foram adotados: massa corporal acima de 120 Kg (limitação dos equipamentos); doenças genéticas, metabólicas ou endócrinas (auto-relatadas ou verificadas pelo endocrinologista); alterações eletrocardiográficas em repouso; consumo crônico de álcool; utilização prévia de drogas e gravidez durante a intervenção.

Duzentos e setenta e seis adolescentes obesos se voluntariaram para participar da pesquisa. Após avaliações de elegibilidade 107 voluntários (44 meninos e 63 meninas) atenderam aos os critérios e foram incluídos no estudo. Posteriormente, os adolescentes foram alocados aleatoriamente (*randomizer.org*), em três diferentes grupos: Grupo Controle (GC) (16 meninos e 29 meninas); Grupo Treinamento de Alta Intensidade (GTAI) (12 meninos e 19 meninas) e Grupo Treinamento de Baixa Intensidade (GTBI) (16 meninos e 15 meninas) (Figura 2). Importante ressaltar que os voluntários do GC receberam a mesma intervenção multidisciplinar, entretanto a intervenção teve início com uma diferença de 24 semanas (controle *time delay*) em relação aos demais grupos.

Adicionalmente, foram recrutados 32 adolescentes eutróficos de uma escola pública da região metropolitana do Recife (amostra por conveniência). Foram

utilizados os mesmo critérios de inclusão e exclusão dos adolescentes obesos, exceto o IMC (o qual deveria estar entre os percentis 25 e 85).

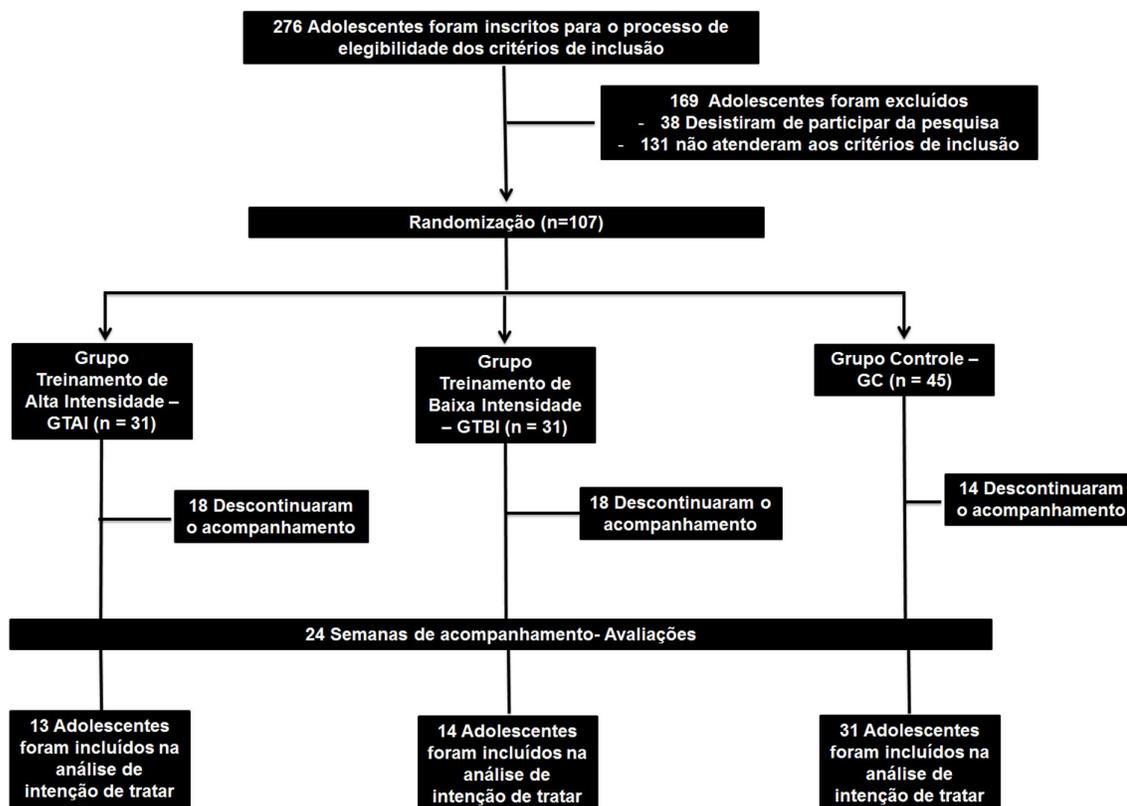


Figura 2. Fluxograma do Ensaio Clínico Randomizado

3.3 Aspectos Éticos

Os procedimentos experimentais foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Pernambuco (CAEE-15798113.9.0000.5207/CEP-UPE: 508.674/2013) e foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinki. Após receberem as informações sobre os procedimentos experimentais, todos os responsáveis legais dos adolescentes que aceitaram a participar voluntariamente da pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4 Avaliações

Todos os adolescentes realizaram a mesma bateria de testes, nas mesmas condições, e no mesmo período do dia, a fim de se minimizar qualquer influência circadiana sobre os resultados. As avaliações foram realizadas em dois momentos distintos: basal (antes do tratamento) e após 24 semanas (24 semanas). Vale ressaltar que os adolescentes eutróficos realizaram os mesmos testes em um único momento (transversal).

3.4.1 Clínica

Os adolescentes realizaram uma avaliação inicial com o endocrinologista responsável para diagnóstico do estado geral de saúde bem como para a classificação do estágio de maturação sexual.

3.4.2 Antropometria

3.4.2.1 Massa Corporal

As medidas de massa corporal foram realizadas em uma balança Welmy® com precisão de 0,05 Kg. Os adolescentes foram pesados em pé, descalços, vestindo o mínimo de roupa possível, com os braços ao longo do corpo, olhos fixos em um ponto a sua frente e se movendo o mínimo possível para evitar oscilações durante a leitura (LOHMAN, 1988).

3.4.2.2 Estatura

Para mensurar a estatura foi utilizado um estadiômetro da marca Welmy® com escala de precisão de 0,1 cm. Os adolescentes posicionaram-se sobre a base do estadiômetro, descalços, de forma ereta, com os membros superiores pendentes ao longo do corpo, pés unidos, procurando colocar as superfícies posteriores dos calcanhares, a cintura pélvica, a cintura escapular e a região occipital em contato com a escala de medida. Com o auxílio do cursor, foi determinada a medida correspondente à distância entre a região plantar e o vértice, permanecendo o avaliado em apnéia inspiratória e com a cabeça orientada no plano de *Frankfurt* paralelo ao solo (LOHMAN, 1988).

3.4.2.3 Índice de Massa Corporal (IMC)

Após a tomada das medidas de massa corporal e estatura foi calculado o IMC (massa corporal (kg)/estatura(m²)).

3.4.3 Composição Corporal

A composição corporal foi determinada pelo método de absorptometria de feixe duplo de raios-x (DEXA), com equipamento modelo HOLOGIC QDR WI. A dose de radiação recebida pelos adolescentes foi menor do que 1,0 mRem.

O equipamento realizou escaneamentos transversos do corpo a intervalos de 1 cm da cabeça aos pés, utilizando aproximadamente seis minutos para a medida completa. A composição corporal foi estimada dividindo o corpo em regiões anatômicas e os resultados são expressos em gramas de massa magra, de gordura e percentual de gordura corporal.

3.4.4 Aptidão Cardiorrespiratória

As variáveis respiratórias foram obtidas pelo método de mensuração das trocas gasosas respiratórias através do analisador de gases Quark PFT Ergo ® (Cosmed, Itália). Utilizou-se um protocolo fixo com incrementos de velocidade de 1 km/h a cada minuto, sendo a carga inicial três minutos a 4 km/h, os critérios de interrupção do teste foram: fadiga volitiva ou coeficiente respiratório acima de 1.1 (WASSERMAN, 1987).

Os testes foram realizados em laboratório com climatização padronizada e com monitoração da frequência cardíaca durante todo o teste. O limiar ventilatório 1 (LV1) foi determinado por meio de inspeção visual das curvas respiratórias, por dois pesquisadores independentes, sendo identificado como o ponto de quebra de linearidade entre a produção de dióxido de carbono (CO_2) e o consumo de oxigênio (VO_2) (V-slope), ponto no qual a curva do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e a fração expirada de CO_2 ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$) atingem seus menores valores imediatamente antes do aumento dos respectivos equivalentes (WASSERMAN, 1984).

3.4.5 Coleta Sanguínea

Coletas sanguíneas foram realizadas por meio de punção periférica da veia antecubital, após jejum noturno de 12 horas. O soro e o plasma foram separados e as alíquotas estocadas à -80°C para posterior dosagem dos biomarcadores.

3.4.6 Análises Bioquímicas

A contagem de leucócitos totais e subpopulações no plasma sanguíneo, foram realizadas por citometria de fluxo fluorescente no Laboratório Multiusuário do Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco (Analisador Hematológico automatizado – *Sysmex XE 2100™*).

A determinação da concentração sérica das citocinas e moléculas de adesão foi realizada por meio de ensaios imunoenzimáticos (ELISA) utilizando-se kits comerciais. a) Painel para Doença Cardiovascular Humana Kit Imunoensaio LINCOpex - 3-plex, Linco / Millipore, Billerica, Massachusetts, EUA - (HCVD2MAG-67K), para a mensuração da MPO, sICAM-1, sVCAM-1; b) o Painel para Citocinas Humanas Kit LINCOpex - 3-plex, Linco / Millipore - (HCYTOMAG-60K-02), para a mensuração da IL-6 e do TNF- α ; e c) o Painel para Hormônios Metabólicos Kit LINCOpex – 3- plex, Linco / Millipore - (HMHMAG-34K-05), para a mensuração da Leptina. Utilizou-se um instrumento baseado em grânulos fluorescentes (Luminex-100; Luminex Corporation, Austin, Texas, EUA) para a leitura de cada ensaio. Os dados das placas Luminex foram analisados, usando o equipamento MagPix - Software xPonent/Analyst versão 4.2. (Millipore; VigeneTech Inc., Boston, Massachusetts, EUA).

Alíquotas congeladas em microtubos (Eppendorf) foram enviadas para realizados no Instituto Gênese de Pesquisa, em São Paulo, estritamente de acordo com o protocolo do fabricante para o armazenamento e transporte das amostras de soro. Antes de adicionar as amostras nas placas do ensaio, as alíquotas foram levemente agitadas e depois centrifugadas a 13.200 rotações/min por 10 min a 48°C com objetivo de homogeneizar o conteúdo.

3.5 Intervenção Multidisciplinar

O programa multidisciplinar para tratamento da obesidade em adolescentes da ESEF/HUOC é baseado no tratamento multidisciplinar desenvolvido pelo Grupo de Estudos da Obesidade (GEO) no Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício (CEPE) da Universidade Federal de São Paulo. O tratamento é composto por intervenção nutricional, psicológica, clínica e física por um período de 24 semanas (PRADO et al, 2011; DAMASO et al., 2006).

3.5.1 Intervenção Nutricional

A terapia nutricional foi constituída por aulas de educação nutricional realizadas em grupo (≈ 10 adolescentes por grupo), conduzidas sempre pela nutricionista responsável. As sessões ocorreram uma vez por semana com duração de uma hora cada, totalizando 24 sessões. Foram abrangidos temas como pirâmide alimentar, dietas da moda, rotulagem nutricional, diferentes tipos de gordura, alimentação do tipo *fast food*, entre outros, ministradas sempre por uma nutricionista. Vale ressaltar que não foi prescrita dieta individualizada.

3.5.2 Intervenção Psicológica

A psicóloga responsável realizou atendimentos em grupos (≈ 10 adolescentes por grupo), uma vez por semana com uma hora de duração, totalizando 24 sessões. O objetivo da terapia foi trabalhar questões emocionais e comportamentais para mudanças no estilo e na qualidade de vida. Nos atendimentos em grupo foram trabalhados os seguintes temas: emoções (sentimentos), autoestima, imagem corporal, preconceito, transtornos alimentares, dificuldades, questões familiares.

3.5.3 Intervenção Clínica

Os adolescentes receberam acompanhamento clínico mensal da endocrinologista responsável, durante a realização da intervenção. Nas consultas, as evoluções clínica dos voluntários, foram acompanhadas bem como orientação sobre mudanças do estilo de vida. Não houve prescrição de qualquer substância que de alguma forma possa ter modulado os resultados da pesquisa.

3.5.4 Treinamento Físico

Os adolescentes foram submetidos a três sessões semanais de exercícios físicos de acordo com o grupo ao qual foram alocados, durante 24 semanas, com dispêndio energético fixado em 350 kcal/sessão (1050Kcal/semana). Toda a intervenção física foi desenvolvida no laboratório de Biodinâmica da UPE/ESEF e acompanhada por pesquisadores vinculados à pós-Graduação da UPE e por acadêmicos do curso de Educação Física. O GTAI treinou em intensidade correspondente ao Limiar Ventilatório I (LVI) e o GTBI treinou em intensidade correspondente a 20% abaixo do LVI.

Uma vez que, a intensidade de treinamento era individualizada, a duração das sessões diferiu entre os sujeitos. Para garantir que o gasto energético pré-fixado fosse atingido, a duração de cada sessão foi determinada considerando-se que para cada litro de oxigênio consumido (VO_2 L/min), 4,96 kcal de energia era liberada, isto baseado no equivalente metabólico da tarefa (MET) conforme a seguir:

Duração da sessão de exercício (min) = $350\text{kcal} / (VO_2 \text{ (L/min)} \text{ na carga} * 1\text{MET})$

Onde: VO_2 = consumo de oxigênio; MET = equivalente metabólico da tarefa.

3.6 Análise Estatística

Primeiramente se aplicaram os testes de *Shapiro-Wilk* e *Kolmogorov-Smirnov* para verificar se os dados estavam normalmente distribuídos e em seguida se aplicou o teste de *Levene*, a fim de verificar a homogeneidade dos mesmos. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados nos softwares SPSS v. 17.0 e o Statistica v. 7.0. Os procedimentos estatísticos estão apresentados de forma mais detalhada em cada artigo (Resultados).

4. RESULTADOS

4.1 Artigo 1

Categoria: Artigo Original

Título: Relationship between leukocyte count, adiposity, and cardiorespiratory fitness in pubertal adolescents.

Submissão: Journal Of Human Kinetics

Abstract

The purpose of this study was to compare the circulating levels of leukocytes counts and subsets between obese and normal weight adolescents, and to investigate its relationship with fitness and fatness. Cross-sectional study conducted with 139 adolescents (107 obese and 32 normal weight) aged between 13-18 years. Cardiorespiratory fitness (VO_{2peak}) was determined by direct gas analysis during an incremental treadmill test. Total leukocytes and subsets were estimated by flow cytometry. Fatness was assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). T test for independent samples was used for comparison between groups. The relationship between leukocytes, VO_{2peak} and fatness were verified by Pearson correlation and multiple linear regressions (adjusted for age and BMI). Obese adolescents presented higher leukocytes ($8.12 \pm 2.36 / L \times 10^3$ u; $p=.001$), neutrophils ($4.33 \pm 1.86 u / L \times 10^3$; $p=.002$) and monocytes ($0.70 \pm 0.22 u / L \times 10^3$; $p=.002$) levels compared to normal weight. After adjustment for age and BMI, VO_{2peak} was negatively associated with total leukocytes, neutrophils and monocytes in boys. No relationship was found between fatness and leukocytes. In conclusion, higher levels of leukocytes (monocytes and neutrophils) are observed in obese adolescents compared to normal weight. This profile suggests a chronic pro-inflammatory state in these obese adolescents, which may be related to fatness and cardiorespiratory fitness. This data, highlight emergent need to the development of interventions with this population aiming not only weight control but also improvements on fitness.

Key words: Inflammation; VO_2 ; Health; Fatness.

Introduction

Obesity has become a global epidemic affecting around 500 million of adults (Finucane et al., 2011). Excessive fatness is associated with several cardiometabolic risk factors (e.g. glucose intolerance, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, and increased systolic blood pressure) (Abbasi et al., 2013), which increases the likelihood for premature death (Franks et al., 2010). It has been speculated that some of these complications are due to a low grade of systemic inflammation observed in obese individuals (Gregor and Hotamisligil, 2011; Rocha and Folco, 2011). The total leukocytes counts and its subsets are a clinical marker of inflammatory processes (Hoffman et al., 2004; Engström et al., 2009) associated with cardiometabolic disturbances involved in the development of cardiovascular diseases (Tatsukawa et al., 2008), especially in overweight individuals (Dixon and O'Brien, 2006).

On the other hand, cardiorespiratory fitness has been considered a protective factor against health problems both in adults (Woo et al., 2013) and in children/adolescents (Artero et al., 2013; Magnussen et al., 2012). Previous studies have demonstrated an independent negative relationship between leukocyte levels and cardiorespiratory fitness in men (Kim et al., 2005) and women (Mishichita et al., 2008). However, little is known about this association in childhood (Artero et al., 2013).

Once cardiometabolic disorders associated with obesity can be triggered even in early childhood (Frohnert et al., 2013), the aim of the present study was to compare the total leukocyte's counts and its subsets, between obese and normal-weight adolescents and to investigate their relationship with cardiorespiratory fitness and fatness.

Material and Methods

Participants

This cross-sectional study was conducted with 139 adolescents (15.21 ± 1.51 years), 107 obese (44 boys and 63 girls) recruited for weight loss treatment in the Outpatient Clinic Multidisciplinary Obesity Intervention Program at the University of Pernambuco and 32 normal-weight (10 boys and 22 girls) recruited in a public school in Recife/Brazil.

Adolescents fulfilled the following inclusion criteria: age between 13 and 18 years and maturational stage between 3 and 4, according to Tanner criteria (Tanner, 1962), absence of hypertension and / or other metabolic disorders (self-reported or identified by the endocrinologist), body mass index (BMI) above from 95th percentile (for obese ones) and between 25 and 85th percentile (for normal weight) (Kuczmarski et al., 2000). Adolescents who reported excessive use of alcohol, smoking, drinks, or continuous use of anti-inflammatory or allergic or infectious diseases were excluded from the sample.

The study was carried out in accordance with the principles of the declaration of Helsinki Informed consent of the parent or legal guardian and assent of the participant were obtained after explaining the study procedures and the entire protocol.

Procedures

Anthropometry and Body Composition

Height and body mass were measured using a calibrated scale (Welmy®) to the nearest 0.1 cm and 0.1 kg, respectively, with the subject lightly dressed and without shoes. BMI was calculated dividing body weight (kg) by squared height (m²). Body composition was determined by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) (QDR model HOLOGIC WI).

Cardiorespiratory Fitness

Peak oxygen uptake (VO_{2peak}) was used to determine cardiovascular fitness. VO_2 was measured directly in an open circuit respiratory metabolic system (Quark

PFT, Cosmed, Italy), during a continuous incremental test on a treadmill (Cosmed T200, Italy). Before each test, the equipment was calibrated for gas composition ($O_2 = 12.2\%$ and $CO_2 = 4.8\%$ – White Martins) and volume following all manufacturers' recommendations. The initial workload was set at 4 km/h (warm up 3 minutes) and increased 1 Km/h each minute, inclination was kept constant at 1%. The termination criteria were volitional fatigue, Borg scale and gas exchange ratio higher than 18 and 1.15, respectively. The greatest VO_2 obtained before test interruption was considered as VO_{2peak} .

Blood Analysis

Blood samples were taken from peripheral forearm vein, with tubes containing anticoagulant (EDTA) after an overnight fast (12 hours). Total leukocyte's counts and subsets (neutrophils, monocytes and lymphocytes) were determined through by fluorescent flow cytometry (Sysmex XE 2100™).

Statistical Analyses

To analyze the normality and homogeneity of data, tests Kolomogrov-Sminov and Levene were used, respectively. To compare the concentration of leukocytes and subsets between obese and normal-weight adolescents, the Student t test for independent samples or Mann-Whitney test were used.

Spearman correlation was used to analyze the relationship between body composition, cardiorespiratory fitness (VO_{2peak}) and leukocytes concentrations. Multiple linear regression adjusted for age and BMI was used to analyze the independent relationship between cardiorespiratory fitness and leukocytes count (and subsets). All the statistical procedures were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, USA) version 20.0. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Table 1 shows anthropometry, body composition and cardiorespiratory fitness by groups. Obese adolescents had lower age and VO_{2peak} ($p < 0.001$, both) and higher BMI, body fat percentage, fat mass and lean mass ($p < 0.001$, for all) compared to normal weight adolescents.

Obese adolescents have higher total leukocytes ($8.12 \pm 2.36 \times 10^3 \text{ u / L} - p = 0,036$), neutrophils ($4.33 \pm 1.86 \times 10^3 \text{ u / L} - p = 0,002$), and monocytes ($0.70 \pm 0.22 \times 10^3 \text{ u / L} - p = 0,001$) levels compared to normal weight. There was no difference between obese and normal weight adolescents for lymphocyte count ($p = 0,120$) (Figure 1).

Table 1. Anthropometry, body composition and cardiorespiratory fitness.

Variables	Obeses (n=107)	Normal Weight (n=32)	P Values
	X ± SD / MED (IR)	X ± SD / MED (IR)	
Age (years)	14.2±82.24	16.78±1.27	0.001*
Body Mass (kg)	93.73±13.51	56.32±7.30	0.001**
BMI (kg.m ⁻²)	34.28±4.06	20.79 ± 1.86	0.001**
Fat (%)	50.41 ± 4.85	29.16 ± 8.06	0.001**
Fat Mass (kg)	46.57±13.12	15.15±12.50	0.001*
Lean Mass (kg)	44.26±7.27	38.20±8.16	0.001**
VO_{2peak} (ml.Kg.min ⁻¹)	24.90±4.16	33.60±5.75	0.001**

BMI= Body Mass Index; VO_{2peak} = Peak Oxygen Consumption; X= Mean; SD= Standard Deviation; MED= Median; IR= Interquartile Range;

*U de Mann-Whitney Test; **Student T Test for independent samples;

There was a significant correlation between total leukocytes and relative fat mass (%) ($r = 0.22$), fat mass (Kg) ($r = 0.25$), BMI ($r = 0.22$) and VO_{2peak} ($r = -0.22$).

Significant correlations were also observed between neutrophils and relative fat mass (%) ($r = 0.27$), fat mass (Kg) ($r = 0.21$) and VO_{2peak} ($r = -0.25$); between monocytes and fat mass (Kg) ($r = 0.19$) and BMI ($r = 0.18$); and between neutrophils / lymphocytes ratio and relative fat mass (%) ($r = 0.22$) and fat mass (KG) ($r = 0.18$) (Table 2).

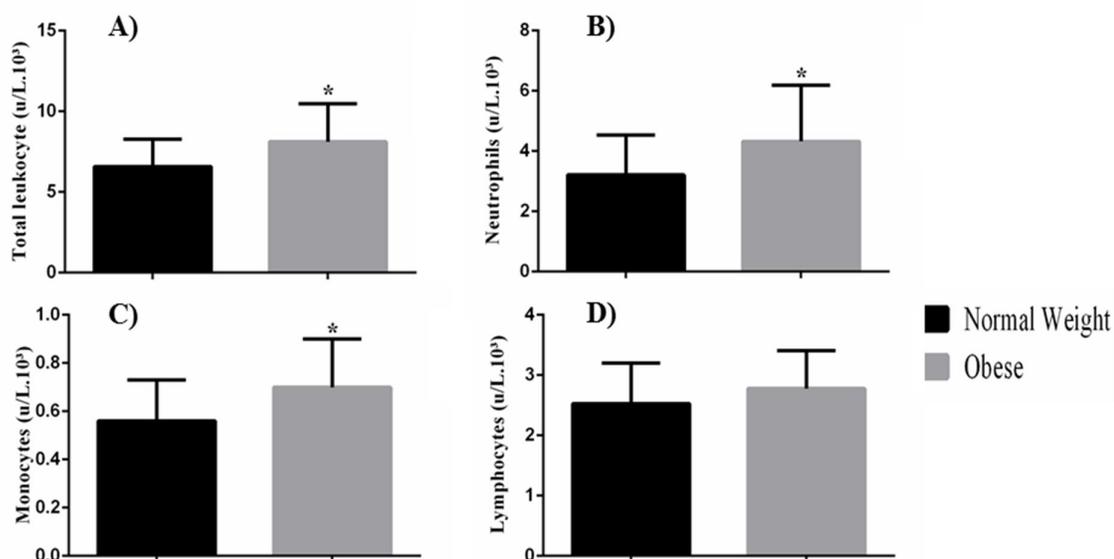


Figure 1. Leukocyte Count and subsets; * $p < 0.05$

Table 2. Relationship between leukocyte count and subsets with anthropometric parameters, body composition and cardiorespiratory fitness (n=139).

Variables	%F	FM	LM	BMI	VO_{2peak}
Total leukocyte (u/L.10³)	0.27*	0.25*	0.08	0.22*	-0.22*
Neutrophils (u/L.10³)	0.27*	0.24*	0.05	0.21*	-0.25*
Monocytes (u/L.10³)	0.17	0.19*	0.13	0.18*	-0.10
Lymphocytes (u/L.10³)	0.13	0.15	0.11	0.12	-0.03
Neutrophils/Lymphocytes Ratio	0.22*	0.18*	-0.01	0.17	-0.24

%F= Fat Percentage; FM= Fat Mass; LM= Lean Mass; BMI= Body Mass Index; VO_{2peak} = Peak Oxygen Consumption;

* $p < 0.05$;

Table 3 shows the relationships between total leukocytes, neutrophils and monocytes with cardiorespiratory fitness, adjusting for age and BMI. In boys, total leukocytes, neutrophils and monocytes were negatively associated with cardiorespiratory fitness, while there were no correlations among girls.

Table 3. Association between cardiorespiratory fitness, total leukocytes, neutrophils and monocytes (n=139).

Dependent Variables	Cardiorespiratory Fitness (VO ₂ peak)		
	β	SE	P Values
Boys			
Total leukocyte (u/L.10 ³)	-0.534	0.095	0.013
Neutrophils (u/L.10 ³)	-0.545	0.067	0.012
Monocytes (u/L.10 ³)	-0.019	0.008	0.042
Girls			
Total leukocyte (u/L.10 ³)	-0.003	0.093	0.977
Neutrophils (u/L.10 ³)	0.013	0.078	0.868
Monocytes (u/L.10 ³)	-0.002	0.008	0.998

Multiple Linear Regression - Model Adjusted for Age and Body Mass Index; β = Regression Coefficient; SE= Standard Error;

Discussion

The main findings of the present study are: 1) Obese adolescents have higher leukocyte counts and subsets (neutrophils and monocytes) than their norm weight counterparts; 2) A positive relationship between fatness and cardiorespiratory fitness with leukocyte, monocytes and neutrophils, in boys, independently of BMI and age.

Previous studies have reported a low state of chronic inflammation in obese adolescents (Stofkova, 2009; Iyer et al., 2010). The higher leukocyte counts observed in obese adolescents in the present study is similar to results in adults (Dixon and O'Brien, 2006), children (Zaldivar et al., 2006) and adolescents (Kim and Park, 2008). In adults it has been described that high leukocyte count is an independent risk factor for development of cardiovascular disease (Asadolahi et al., 2010). The mechanism for this effect is not fully elucidated, but probably is related to the release of neutrophils and monocytes, free radicals, pro-coagulant and proteolytic enzymes that may aggravate the process of formation of atherosclerotic plaque (Zaldivar et al., 2006). In addition, monocytes secrete TNF- α , which has been associated with insulin resistance (Brost, 2004).

Neutrophils and monocytes have been associated with coronary artery disease (Madjid and Fatemi, 2013). Our results suggest that the effects of these harmful processes can start early in life, suggesting that obesity in adolescence can trigger the onset of coronary artery disease in early life.

An important finding of the present study was a negative correlation between VO_{2peak} and circulating concentration of total leukocytes and neutrophils. Although VO_{2peak} is a marker of physical fitness, it is important to highlight that this indicator also reflects the function of the cardiopulmonary system, being considered a parameter of protection against the risk factors for atherosclerosis (Ichihara et al., 1996). Michishita et al. (2008) in a study of overweight women showed negative correlation between monocytes and VO_{2peak} .

Interestingly, the association between cardiorespiratory fitness and inflammatory parameters was observed only in boys, even after adjustment for adiposity and age. This is in agreement with previous studies in older ages (Isasi et al., 2003; Elosua et al., 2005). The reason for this gender difference is not fully understood, but is the lower physical activity levels observed in girls is potentially

related (Wärnberg et al., 2010). Furthermore, there is a close relationship between sex steroids, inflammation and body fat distribution in females, due to menstruation, and circulating levels of inflammatory biomarkers may change significantly during the menstrual cycle (Blum et al., 2005).

The adhesion of leukocytes, mainly monocytes and neutrophils to the endothelium and also the migration of these cells to the blood vessel wall, are characteristic involved in various stages of atherosclerosis (Hoffman et al., 2004). Adamopoulos et al. (2001) demonstrated that an increase in VO_2 peak after aerobic training was effective to inhibit the monocyte infiltration in the vessel wall. Thus higher levels of VO_2 peak and consequently aerobic capacity may have cardiovascular protective effects by inhibiting inflammatory processes.

The main limitation of this study was the assessment of only leukocyte count, since the evaluation of their function and activation would also provide important information beyond measure other inflammatory markers may need. The non-control of menstrual periods for blood collection is also an important limitation. Finally, the influence of the pattern of fat distribution was not assessed.

On the other hand, it is noteworthy that in this study the VO_2 peak was determination by direct gas analysis, and body composition was assessed using the technique of double beam absorptiometry (DXA). These methods strengthen the results of this study.

In conclusion, higher levels of leukocytes (monocytes and neutrophils) are observed in obese adolescents compared to normal weight. This profile suggests a chronic pro-inflammatory state in these obese adolescents, which may be related to fatness and cardiorespiratory fitness. This data, highlight emergent need to the development of interventions with this population aiming not only weight control but also improvements on fitness.

References

ABBASI F.; BLASEY C.; REAVEN G. M. Cardiometabolic risk factors and obesity: does it matter whether BMI, or waist circumference is the index of obesity. **Am J Clin Nutr**, v. 98, p. 637-40, 2013.

ADAMOPOULOS S.; PARISSIS J.; KROUPIS C.; GEORGIADIS M.; KARATZAS D.; KARAVOLIAS G.; KONIAVITOU K.; COATS A. J.; KREMASTINOS D. T. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. **Eur Heart J**, v. 22, p. 791-97, 2001.

ARTERO E.G.; ESPAÑA-ROMERO V.; JIMÉNEZ-PAVÓN D.; MARTINEZ-GÓMES D.; WARNBERG J.; GÓMES-MARTÍNEZ S.; GONZÁLES-GROSS M.; VANHELST J.; KAFATOS A.; MOLNAR D.; de HERNAUW S.; MORENO L. A.; MARCOS A.; CASTILLO M. J.; HELENA study group. Muscular fitness, fatness and inflammatory biomarkers in adolescents. **Pediatr Obes**, 2013.

ASADOLLAHI K.; BEECHING N. J.; GILL G. V. Leukocytosis as a predictor for non-infective mortality and morbidity. **QJM**, v. 103, p. 285-92, 2010.

BLUM C. A.; MÜLLER B.; HUBER P.; KRAENZLIN M.; SCHINDLER C.; de GEYTER C.; KELLER U.; PUDER J. J. Low-grade inflammation and estimates of insulin resistance during the menstrual cycle in lean and overweight women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, p. 3230-235, 2005.

BROST S.E. The role of TNF- α in insulin resistance. **Endocrine**, v. 23, p. 177-82, 2004.

DIXON J. B.; O'BRIEN P. E. Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. **Obes Surg**, v. 16, p. 251-57, 2006.

ELOSUA R.; BARTELI B.; ORDOVAS J. M.; CORSI A. M.; LAURETANI F.; FERRUCCI L. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. **J Gerontol A Biol Med Sci**, v. 60, p. 760-67, 2005.

ENGSTRÖM G.; MELANDER O.; HEDBLAD B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. **Circ Heart Fail**, v. 2, p. 217-22, 2009.

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**, v. 377, p. 557-67, 2011.

FRANKS P. W.; HANSON R. L.; KNOWLER W. C.; SIEVERS M. L.; BENNETT P. H.; LOOKER H. C. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors and premature death. **N Engl J Med**, v. 362, p. 485-93, 2010.

FROHNERT B. I.; JACOBS D. R. Jr.; STEINBERGER J.; MORAN A.; STEFFEN L. M.; SINAIKO A. R. Relation between serum fatty acids and adiposity, insulin resistance, and cardiovascular risk factors from adolescence to adulthood. **Diabetes**, v. 62, p. 3163-169, 2013.

GREGOR M. F.; HOTAMISLIGIL G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu Rev Immunol**, v. 29, p. 415-45, 2011.

HOFFMAN M.; BLUM A.; BARUCH R.; KAPLAN E.; BENJAMIN M. Leukocytes and coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 172, p. 1-6, 2004.

ICHIHARA Y.; HATTORI R.; ANNO T.; OKUMA K.; YOKOI M.; MIZUNO Y.; IWATSUKA T.; OHTA T.; KAWAMURA T. Oxygen uptake and its relation to physical activity and other risk factors in asymptomatic middle-aged Japanese. **J Cardiopulm Rehabil**, v. 16, p. 378-85, 1996.

ISASI C. R.; DECKELBAUM R. J.; TRACY R. P.; STARC T. J.; BERGLUND L.; SHEA S. Physical fitness and C-reactive protein level in children and young adults: the Columbia University BioMarkers Study. **Pediatrics**, v. 111, p. 332-38, 2003.

IYER A.; FAIRLIE D. P.; PRINS J. B.; HAMMOCK B. D.; BROWN L. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. **Nat Rev Endocrinol**, v. 6, p. 71-82, 2010.

KIM D. J.; NOH J. H.; LEE B. W.; CHOI Y. H.; JUNG J. H.; MIN Y. K.; LEE M. K.; Kim K. W. A white blood cell count in the normal concentration range is independently related to cardiorespiratory fitness in apparently healthy Korean men. **Metabolism**, v. 54, p. 1448-452, 2005.

KUCZMARSKI R. J.; OGDEN C. L.; GRUMMER-STRAWN L. M.; FLEGAL K. M.; GUO S.S.; WEI R. CDC growth charts: United States. **Adv Data**, v. 8, p. 1-27, 2000.

MADJID M.; FATEMI O. Component of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease in-depth review and update. **Tex Heart Inst J**, v. 40, p. 17-29, 2013.

MAGNUSSEN C. G.; SCHMIDT M. D.; DWYER T.; VENN A. Muscular fitness and clustered cardiovascular disease risk in Australian youth. **Eur J Appl Physiol**, v. 112, p. 3167-171, 2012.

MICHISHITA R.; SHONO N.; INOUE T.; TSURUTA T.; NODE K. Associations of monocytes, neutrophil count, and C- reactive protein with maximal oxygen uptake in overweight women. **J Cardiol**, v. 52, p. 247-53, 2008.

ROCHA V. Z.; FOLCO E. J. Inflammatory concepts of obesity. **Int J Inflam**, 2011; 2011: 529061.

STOFKOVA A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. **Endocr Regul**, v. 43, p. 157-68, 2009.

TANNER J. M. **Growth at adolescence**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.

TATSUKAWA Y.; HSU W. L.; YAMADA M.; COLOGNE J. B.; SUZUKI G.; YAMAMOTO H.; YAMANE K.; AKAHOSHI M.; FUJIWARA S.; KOHNO N. White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population. **Hypertens Res**, v. 21, p. 1391-397, 2008.

WÄRNBERG J.; CUNNINGHAM K.; ROMEO J.; MARCOS A. Physical activity, exercise and low-grade systemic inflammation. **Proc Nutr Soc**, v. 69, p. 400-06, 2010.

WOO J.; YU R.; YOU F. Fitness, fatness and survival in elderly populations. **Age (Dordr)**, v.35, p. 973-84, 2013.

ZALDIVAR F.; MCMURRAY R. G.; NEMET D.; GALASSETTI P.; MILLS P. J.; COOPER D. M. Body fat and circulating leukocytes in children. **Int J Obes (Lond)**, v. 30, p. 906-11, 2006.

4.2 Artigo 2

Categoria: Artigo Original

Título: Treinamento aeróbio de alta intensidade é eficaz na melhora das concentrações circulantes de biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial e adolescentes obesos submetidos a tratamento multidisciplinar: ensaio clínico randomizado.

Submissão: Revista Brasileira de Medicina do Esporte

Resumo

Introdução: A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura e elevados níveis de biomarcadores pro inflamatórios. O exercício físico constitui uma forma de tratamento não farmacológico, contudo a intensidade do treinamento aeróbio a qual proporciona a melhor resposta sobre marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial ainda não é consensual.

Objetivo: Comparar os efeitos do treinamento aeróbio em diferentes intensidades sobre a concentração circulante de biomarcadores de inflamação e disfunção endotelial em adolescentes obesos. **Métodos:** O presente estudo caracteriza-se como um Ensaio Clínico Randomizado. Foram recrutados 107 adolescentes obesos e alocados aleatoriamente em três diferentes grupos: Grupo Treinamento de Alta Intensidade (GTAI, n=31), Grupo Treinamento de Baixa Intensidade (GTBI, n=31) e Grupo Controle. Tanto o GTAI quanto o GTBI participaram de um tratamento multidisciplinar com duração de 24 semanas com acompanhamentos psicológico (1x/semana), nutricional (1x/semana) e clínico (1x/mês), diferenciando-se apenas na intensidade do treinamento aeróbio (3x/semana), o GTAI realizou as sessões de treinamento na intensidade correspondente ao Limiar Ventilatório 1 (LV1), enquanto o GTBI na intensidade correspondente a 20% abaixo do LV1. Foram realizadas medidas antropométricas, de composição corporal (Densitometria de duplo feixe – DXA), da aptidão cardiorrespiratória (Ergoespirometria) e análise bioquímicas (Dosagens de marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial), antes e após 24 semanas de acompanhamento. O teste ANOVA two way foi utilizado para verificar os possíveis efeitos intra e inter grupos e a ANOVA one way para verificar possíveis diferenças das variações percentuais inter grupos. Todos os procedimentos

estatísticos foram realizados no SPSS 17.0 e Statistica 7.0. Os dados foram expressos em média e desvio padrão e o nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$. **Resultados:** Após 24 semanas de tratamento multidisciplinar, no GTAI houve redução significativa dos níveis circulantes de monócitos (Basal: $699,5 \pm 298,8$ u/l; 24 semanas: $523,5 \pm 186,8$ u/L, $p < 0,001$), VCAM-1 (Basal: $862,6 \pm 190,2$ ng/ml; 24 semanas: $777,8 \pm 118,0$ ng/ml, $p < 0,001$) e leptina (Basal: $33,3 \pm 11,5$ ng/ml; 24 semanas: $26,8 \pm 15,2$ ng/ml, $p < 0,001$), e no GTBI houve diminuição dos níveis circulantes de leptina (Basal: $28,9 \pm 11,3$ ng/ml; 24 semanas: $24,8 \pm 12,1$ ng/ml, $p < 0,001$). **Conclusão:** Após 24 semanas de tratamento, o treinamento físico aeróbio parece ser eficiente no controle do estado inflamatório crônico observado em adolescentes obesos, principalmente via redução da concentração circulante de monócitos, VCAM-1 e leptina e tais resultados são mais evidentes quando o treinamento é realizado no limiar ventilatório 1.

Palavras-chave: Inflamação; Obesidade; Disfunção Endotelial, Exercício Aeróbio

Abstract

Introduction: Obesity is a chronic disease characterized by excessive accumulation of fat and high levels of pro inflammatory biomarkers. Exercise is a form of non-pharmacological treatment however the intensity of aerobic training which provides the best answer on inflammatory markers and endothelial dysfunction is still no consensus. **Objective:** To compare the effects of aerobic exercise training at different intensities on the concentration of circulating biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in obese adolescents. **Methods:** This study is characterized as a Randomized Clinical Trial. 107 obese adolescents were recruited and randomly allocated into three different groups: Group Training High Intensity (GTAI, $n = 31$), Low Intensity Training Group (GTBI, $n = 31$) and control group. Both GTAI as GTBI, participated in a multidisciplinary treatment duration of 24 weeks with psychological accompaniments (1x/week), nutritional (1x/week) and clinical (1x/month), differing only in the intensity of aerobic training (3x/week), the GTAI held training sessions at the intensity corresponding to the ventilatory threshold 1 (LV1), while in GTBI corresponding to 20% below the LV1 intensity. Anthropometric measurements, body composition (dual-energy-DXA), cardiorespiratory fitness

(Ergospirometry) and biochemical analysis (Strengths of inflammatory markers and endothelial dysfunction) before and after 24 weeks of follow-up were performed. Took place at two-way ANOVA to verify the possible effects intra and inter groups and one-way ANOVA to check for possible differences in the percentage changes inter groups. All statistical procedures were performed using SPSS 17.0 and Statistica 7.0. We adopted $p \leq 0.05$ as significant. Data were expressed as mean and standard deviation. **Results:** After 24 weeks of multidisciplinary treatment in GTAI there was a significant reduction in circulating levels of monocytes (basal: 699.5 ± 298.8 u/L, 24 weeks: 523.5 ± 186.8 u/L, $p < 0.001$), VCAM-1 (baseline: 862.6 ± 190.2 ng/ml, 24 weeks: 777.8 ± 118.0 ng/ml, $p < 0.001$) and leptin (baseline: 33.3 ± 11.5 ng/ml, 24 weeks: 26.8 ± 15.2 ng/ml, $p < 0.001$), and GTBI decreased circulating leptin levels (baseline: 28.9 ± 11.3 ng/ml, 24 weeks: 24.8 ± 12.1 ng / ml, $p < 0.001$). **Conclusion:** After 24 weeks of treatment, aerobic exercise training appears to be effective in controlling chronic inflammatory state, observed in obese adolescents, especially by reducing the concentration of circulating monocytes, VCAM-1 and leptin and that these results are more evident when the training is conducted at the ventilatory threshold 1.

Keywords: Inflammation, Obesity, Endothelial Dysfunction, Aerobic Exercise

Introdução

A obesidade é considerada uma epidemia global entre crianças e adultos (POIRIER et al., 2006). Concomitantemente ao incremento da prevalência de sobrepeso e obesidade em todo o mundo, há uma progressão de doenças cardiovasculares, o que indica uma possível relação entre adiposidade e a patogênese dessas doenças (LAVIE et al., 2009; MATHIEU et al., 2009).

O tecido adiposo libera um grande número de mediadores bioativos (adipocinas) que atuam na homeostase energética, nos processos inflamatórios, na coagulação, na fibrinólise, na ação da insulina, na aterosclerose entre outras ações (LAU et al., 2005; MAURY; BRICHARD et al., 2010).

Algumas adipocinas pro-inflamatórias, têm sua produção aumentada na obesidade, enquanto que, adipocinas com propriedades anti-inflamatórias se apresentam diminuídas, e este desequilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios pode ser um dos agentes etiológicos de doenças cardiovasculares em obesos (MAURY; BRICHARD, 2010).

A obesidade é considerada uma doença crônica caracterizada por inflamação crônica subclínica, pois os níveis de marcadores inflamatórios encontram-se aumentados em indivíduos obesos em comparação a eutróficos (APOVIAN et al., 2008; GALIC et al., 2010). Tal fato é bem reportado para leucócitos (DIXON, O'BRIEN, 2006), interleucina-6 (IL-6) (NIETO-VASQUEZ et al., 2008), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (SMORLESI et al., 2012), mieloperoxidase (MPO) (ANDRADE et al., 2012), leptina (MCGOWN et al., 2014) e marcadores de disfunção endotelial, como as molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) e a molécula 1 de adesão celular vascular (VCAM-1) (STRACZKOWSKI et al., 2002). Ressalta-se que processos inflamatórios são fundamentais para todas as fases da progressão da doença cardiovascular e desempenham um papel causal na disfunção endotelial vascular, que representa um evento crucial no início da aterosclerose e eventos coronarianos subsequentes (APOVIAN et al., 2008).

Acredita-se que o tratamento ideal da obesidade, seja resultado de uma combinação multidisciplinar de intervenções nutricionais, psicológicas, clínicas e a prática regular de exercícios físicos (CURIONI; LOURENÇO, 2005; YOU et al., 2013;), e tais intervenções parecem ser mais efetivas em crianças e adolescentes (SNETHEN; BROOME; CASHIN, 2006).

Estudos prévios demonstraram que o treinamento físico, especialmente o aeróbio, promove alterações benéficas no perfil lipídico (KRAUS et al., 2002), glicídico (SHAW et al., 2006), composição corporal (LAZZER et al., 2011), além de melhorar a aptidão física (BUCHAN et al., 2011) e qualidade de vida (LOFRANO-PRADO et al., 2009) de adolescentes obesos. Adicionalmente, evidências apontam que a redução ponderal induzida por intervenções comportamentais está associada à diminuição nos níveis circulantes de biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial (ZICCARDI et al., 2002; SELVIN et al., 2007), entretanto, vale ressaltar que os efeitos do treinamento aeróbio são intensidade dependente e até o momento são escassos os estudos que analisaram os efeitos de diferentes intensidades de treinamento aeróbio sobre a concentração sérica de biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial em adolescentes obesos.

Dada a relevância do tema e a necessidade eminente do desenvolvimento de tratamentos mais eficazes no gerenciamento das desordens cardiometabólicas associadas à obesidade, o presente estudo objetivou comparar os efeitos de diferentes intensidades de treinamento físico aeróbio sobre a concentração circulante de biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial em adolescentes obesos.

Métodos

Caracterização do Estudo

O estudo é caracterizado como um ensaio clínico randomizado.

Caracterização da Amostra

Os voluntários foram recrutados por meio de anúncios veiculados na mídia (jornal, revistas, rádio e televisão) da cidade do Recife e região metropolitana no ano de 2013. Foram incluídos na amostra adolescentes (13 a 18 anos), púberes (estágios 3 e 4) (Tanner,1976) e obesos (Índice de Massa Corporal (IMC)>p95th) (KUKZMARSKI et al., 2000).

Como critérios de exclusão foram adotados: massa corporal acima de 120 Kg (limitação dos equipamentos); doenças genéticas, metabólicas ou endócrinas (auto-relatadas ou diagnosticadas pelo endocrinologista); alterações eletrocardiográficas em repouso; consumo crônico de álcool; utilização prévia de drogas e gravidez durante a intervenção.

Duzentos e setenta e seis adolescentes obesos se voluntariaram para participar da pesquisa. Após avaliações de elegibilidade, 107 voluntários (44 meninos e 63 meninas) atenderam aos os critérios e foram incluídos no estudo. Posteriormente os adolescentes foram alocados aleatoriamente (*randomizer.org*), em três diferentes grupos: Grupo Controle (GC) (16 meninos e 29 meninas); Grupo Treinamento de Alta Intensidade (GTAI) (12 meninos e 19 meninas) e Grupo Treinamento de Baixa Intensidade (GTBI) (16 meninos e 15 meninas) (Figura 1). Todos os adolescentes receberam a mesma intervenção nutricional, psicológica e clínica por 24 semanas. Os voluntários do GC receberam a mesma intervenção multidisciplinar, entretanto a intervenção teve início com uma diferença de 24 semanas (controle *time delay*) em relação aos demais grupos.

Os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Pernambuco e aprovados sob o nº (CAEE-15798113.9.0000.5207/CEP-UPE: 508.674/2013) e foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinki. Após receberem informações sobre os procedimentos experimentais, todos os responsáveis legais dos adolescentes que aceitaram participar voluntariamente da pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

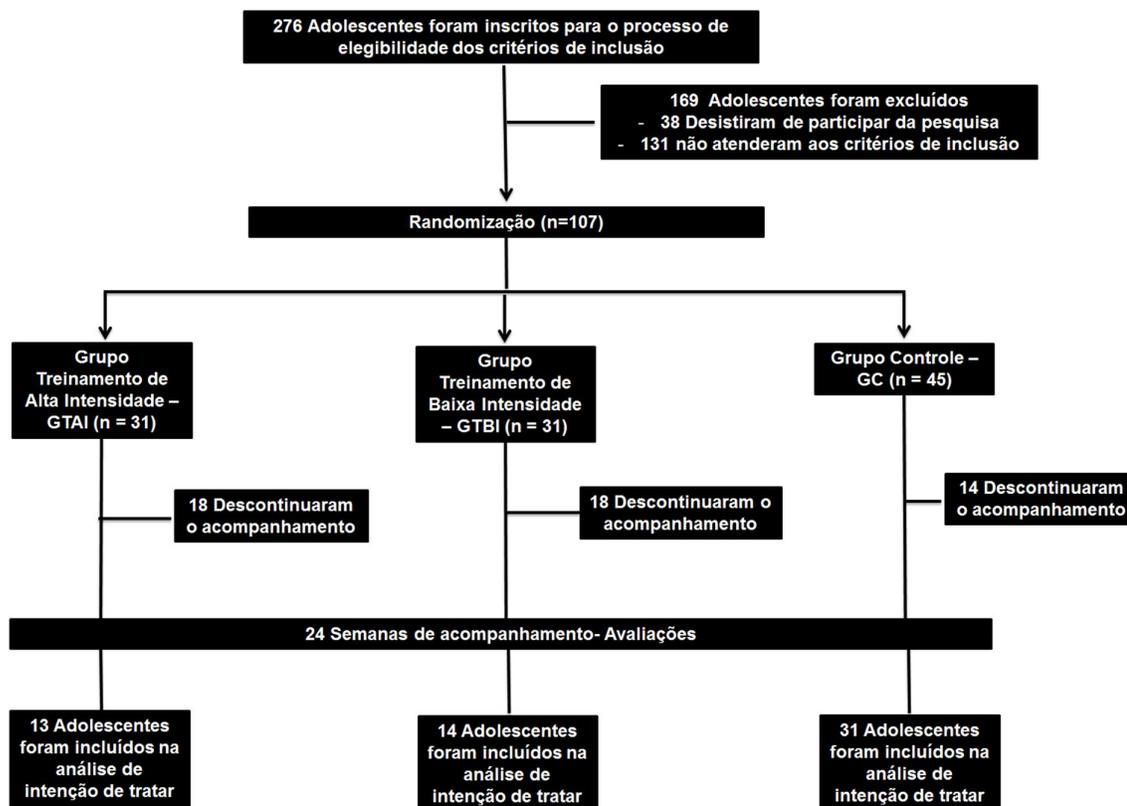


Figura 1. Fluxograma do Ensaio Clínico Randomizado

GTAI: Grupo treinamento de alta intensidade; GTBI: Grupo treinamento de baixa intensidade; GC: Grupo controle.

Intervenção Multidisciplinar

Intervenção Nutricional

A terapia nutricional foi constituída por aulas de educação nutricional realizadas em grupo (≈ 10 adolescentes por grupo). As sessões ocorreram uma vez por semana com duração de uma hora cada, totalizando 24 sessões. Foram abrangidos temas como pirâmide alimentar, dietas da moda, rotulagem nutricional, diferentes tipos de gordura, alimentação do tipo *fast food*, entre outros, ministradas sempre por uma nutricionista. Vale ressaltar que não foi prescrita dieta individualizada.

Intervenção Psicológica

A psicóloga responsável realizou atendimentos em grupos (≈10 adolescentes por grupo), uma vez por semana com uma hora de duração, totalizando 24 sessões. O objetivo da terapia foi discutir questões emocionais e comportamentais para mudanças no estilo e na qualidade de vida. Nos atendimentos em grupo foram trabalhados os seguintes temas: emoções (sentimentos), autoestima, imagem corporal, preconceito, transtornos alimentares, dificuldades, questões familiares. Além disso, a psicóloga esteve disponível aos voluntários para apoio e acolhimento, se necessário.

Intervenção Clínica

Os adolescentes receberam acompanhamento clínico mensal durante a realização da intervenção. Nas consultas, o médico fez o acompanhamento da evolução clínica dos voluntários, bem como, orientou sobre mudanças relacionadas ao estilo de vida. Não houve prescrição de qualquer substância que de alguma forma pudesse modular os resultados.

Treinamento Físico

Os adolescentes foram submetidos a três sessões semanais de exercícios físicos de acordo com o grupo ao qual estes foram alocados, durante 24 semanas, com dispêndio energético fixado em 350 kcal/sessão. Toda a intervenção física foi desenvolvida no laboratório de Biodinâmica da UPE/ESEF e acompanhada por pesquisadores vinculados à pós-Graduação da UPE e por acadêmicos do curso de Educação Física. O GTAI treinou em intensidade correspondente ao Limiar Ventilatório I (LVI); o GTBI treinou em intensidade correspondente a 20% abaixo do LVI.

Uma vez que, a intensidade de treinamento era individualizada, a duração das sessões diferiu entre os sujeitos. Para garantir que o gasto energético pré-fixado fosse atingido, a duração de cada sessão foi determinada considerando-se que para cada litro de oxigênio consumido (VO_2 L/min), 4,96 kcal de energia era liberada, isto baseado no equivalente metabólico da tarefa (MET), conforme a seguir:

Duração da sessão de exercício (min) = $350\text{kcal} / (VO_2 \text{ (L/min)} \text{ na carga} * 1\text{MET})$

Onde: VO_2 = consumo de oxigênio; MET = equivalente metabólico da tarefa.

Avaliações

Todos os adolescentes realizaram a mesma bateria de testes, nas mesmas condições, e no mesmo período do dia, a fim de se minimizar qualquer influência circadiana sobre os resultados. As avaliações foram realizadas em dois momentos distintos: basal (antes do tratamento) e após 24 semanas (24 semanas).

Antropometria e Composição Corporal

As medidas de massa corporal e estatura foram medidas por uma em uma balança com precisão de 0,05 Kg e um estadiômetro com escala de precisão de 0,1 cm, respectivamente, e ambos da marca Welmy®, adotando os critérios propostos por Lohman e cols. (1988). Em seguida foi calculado o índice de massa corporal (IMC) dividindo-se a massa corporal (kg) pelo quadrado da estatura (m^2). A composição corporal foi determinada pelo método de absorptometria de feixe duplo de raios-x (DEXA), com equipamento modelo HOLOGIC QDR WI. A dose de radiação recebida pelos adolescentes foi menor do que 1,0 mRem.

O equipamento realizou escaneamentos transversos do corpo a intervalos de um cm da cabeça aos pés, utilizando aproximadamente seis minutos para a medida completa. A composição corporal foi estimada dividindo o corpo em regiões anatômicas e os resultados são expressos em gramas de massa magra, de gordura e percentual de gordura corporal.

Aptidão Cardiorrespiratória e Determinação do Limiar Ventilatório

As variáveis respiratórias foram obtidas pelo método de trocas gasosas respiratórias através do analisador de gases Quark PFT Ergo ® (Cosmed, Itália). Utilizou-se um protocolo fixo com incrementos de velocidade de 1 km/h a cada minuto, sendo a carga inicial três minutos a 4 km/h. O teste foi encerrado ao atingir um dos critérios para interrupção do teste: fadiga volitiva, coeficiente respiratório acima de 1.1 (WASSERMAN, 1987).

Os testes foram realizados em laboratório com climatização padronizada e com monitoração da frequência cardíaca durante todos os testes. O LVI foi determinado por meio de inspeção visual, por dois pesquisadores independentes,

como o ponto de quebra de linearidade entre a produção de dióxido de carbono (CO_2) e o VO_2 (V-slope), ponto no qual a curva do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e a fração expirada de CO_2 ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$) atingem seus menores valores, imediatamente antes do aumento dos respectivos equivalentes (WARSSEMAN, 1984).

Coleta Sanguínea e Análises Bioquímicas

Coletas sanguíneas foram realizadas por meio de punção periférica da veia ante cubital, após jejum noturno de 12 horas. O soro e o plasma foram separados e alíquotas estocadas à -80°C para posterior dosagem dos biomarcadores da inflamação e disfunção endotelial na obesidade.

As análises das concentrações plasmáticas de leucócitos totais e subpopulações, foram realizadas por citometria de fluxo fluorescente no Laboratório Multiusuário do Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco (Analisador Hematológico automatizado – *Sysmex XE 2100™*).

Para as análises dos biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial (TNF- α , IL-6, Leptina, MPO, ICAM-1, VCAM-1) foram utilizadas amostras de soro, congeladas em microtubos graduados (*Eppendorf®*). Os testes com kits de imunensaio multiplex (*Millipore®*) foram realizados no Instituto Gênese, em São Paulo, estritamente de acordo com o protocolo do fabricante para amostras de soro.

Análise Estatística

Primeiramente, foram aplicados os testes de *Shapiro-Wilk* para verificar se os dados estavam normalmente distribuídos, e o teste de *Levene* a fim de verificar a homogeneidade dos mesmos.

Para comparar o efeito das 24 semanas de acompanhamento, entre os diferentes grupos, utilizou-se a análise de variância de dois caminhos (ANOVA *two way*) com *post hoc* de *Newman-Keuls*. Quando o objetivo foi comparar os deltas de variação percentual (24 semanas) dos diferentes grupos utilizou-se a análise de variância de um caminho (ANOVA *one way*) com *post hoc* de *Tukey*. Os procedimentos foram realizados seguindo-se a análise da intenção de tratar sem imputação dos dados (*missing data*).

Os procedimentos estatísticos foram realizados com auxílio softwares SPSS v. 17.0 e Statistica v. 7.0. O nível de significância foi fixo em $p \leq 0,05$.

Resultados

Do total de 107 voluntários (44 meninos e 63 meninas) que foram submetidos à randomização, 57 completaram o acompanhamento de 24 semanas. Ao final do tratamento, 18 adolescentes descontinuaram o acompanhamento por motivos adversos. Desta forma, a aderência ao protocolo experimental foi de 41,9% (6 meninos e 7 meninas no GTAI; 9 meninas e 4 meninos no GTBI), já no GC 14 voluntários desistiram do acompanhamento, dessa forma 31 voluntários (68,8%; 12 meninos e 19 meninas) foram reavaliados após 24 semanas. Vale ressaltar, que mesmo os 50 voluntários que descontinuaram o acompanhamento, foram convidados para as reavaliações após 24 semanas, para que seus dados fossem utilizados na estratégia de análise de Intenção de Tratar. A tabela 1 apresenta as características basais dos voluntários.

Tabela 1. Características basais dos adolescentes obesos.

	GC (n=45)	GTAI (n=31)	GTBI (n=31)	P
Idade – anos	15,0±1,5	15,0±1,5	15,0±1,4	0,351
Sexo – nº(%)				
Masculino	16(35,5%)	12(38,7%)	16(51,6%)	
Feminino	29(64,5%)	19(61,3%)	15 (48,4%)	
Estatura – m	1,64±0,08	1,66±0,70	1,66±0,08	0,487
Massa Corporal – kg	92,2±14,2	96,9±12,3	92,5±13,9	0,293
IMC - kg/m²	34,5±3,9	35,6±4,5	34,1±3,9	0,311

GC: Grupo controle; GTAI: Grupo Treinamento de Alta Intensidade; GTBI: Grupo Treinamento de Baixa Intensidade; IMC: Índice de Massa Corporal.

Apesar do gasto energético ser similar entre o GTAI e GTBI (~350 kcal), o GTAI obteve menor volume de treino diário (38,4±4,3 min.) quando comparado ao GTBI (52,3±6,5 min.) (p=0,036). Após 24 semanas de acompanhamento, foi verificada redução no percentual de gordura no GTAI (p=0,003), no GTBI (P=0,002) e GC (p=0,012) e aumento na massa magra (kg) (p<0,05) em todos os grupos. Entretanto, verificou-se diminuição no IMC (p=0,023) apenas no GTAI (Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos de diferentes intensidades de treinamento aeróbio sobre variáveis antropométricas e composição corporal de adolescentes obesos.

	Basal	24 Semanas	ANOVA		
			G	T	GxT
Estatura (m)					
GC	1,65±0,08	1,68±0,07*			
GTAI	1,66±0,07	1,69±0,05*	0,597	<0,001	<0,001
GTBI	1,66±0,07	1,69±0,06*			
Massa Corporal (kg)					
GC	94,9±12,6	96,9±13,7			
GTAI	91,5±13,8	89,5±13,6	0,265	0,209	0,047
GTBI	88,8±4,3	89,9±15,1			
IMC (kg/m²)					
GC	35,2 ±3,9	34,9±4,6			
GTAI	33,3±4,8	31,8±1,4*	0,071	<0,001	0,010
GTBI	32,9±4,0	32,4±4,3			
Gordura (%)					
GC	51,0±5,5	46,4±8,4*			
GTAI	49,8±4,2	44,6±5,7*	0,216	<0,001	0,967
GTBI	48,1±3,6	42,7±4,9*			
Massa Magra (kg)					
GC	44,4±6,6	49,1±8,1*			
GTAI	43,9±7,3	47,3±7,6*	0,836	<0,001	0,139
GTBI	44,0±9,6	49,5±10,2*			

GC: Grupo Controle; GTAI: Grupo treinamento de alta intensidade; GTBI: Grupo treinamento de baixa intensidade; IMC: Índice de massa corporal; Valore em média e desvio padrão.

ANOVA *two way* - G: Efeito do Grupo; T: Efeito do tempo; GxT: Efeito da interação entre grupo e o tempo.

Post-Hoc de Newman-Keuls - *Diferença para o momento basal: $p < 0,05$;

Com relação a aptidão cardiorrespiratório, os resultados revelam que enquanto houve redução no VO_{2pico} do GC (de 24,15±4,13 para 22,17±5,17

ml/kg/min - $\Delta\% = -5,11 \pm 6,77$), tanto o GTBI (de $26,9 \pm 3,8$ para $27,5 \pm 4,9$ ml/kg/min - $\Delta\% = 2,10 \pm 6,42$ / $p = 0,045$) quanto o GTAI (de $26,0 \pm 4,9$ para $26,8 \pm 5,9$ ml/kg/min - $\Delta\% = 3,27 \pm 14,67$ / $p = 0,017$) induziram aumento percentual da aptidão cardiorrespiratória (Figura 2).

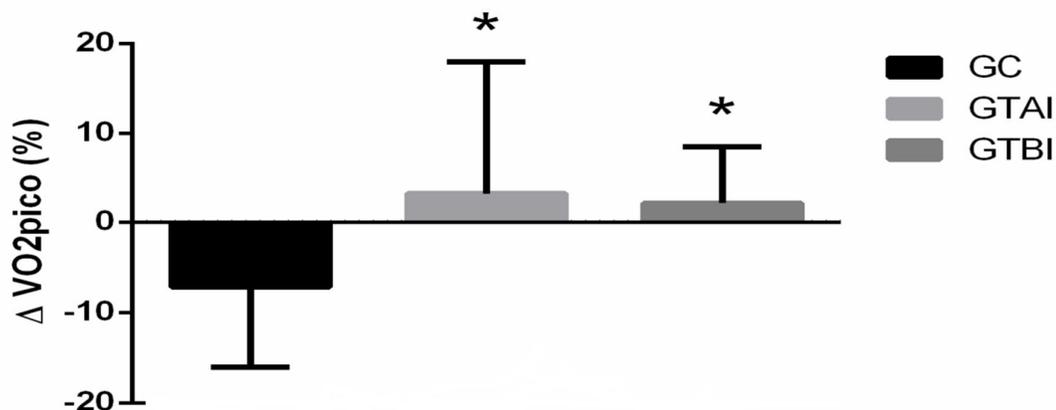


Figura 2. Variação percentual do consumo pico de oxigênio de adolescentes obesos após 24 semanas de acompanhamento. GC: Grupo Controle; GTAI: Grupo treinamento de alta intensidade.

GTBI: Grupo Treinamento de Baixa Intensidade. ANOVA *one way* – *Post Hoc* de *Tukey* *vs. GC ($p < 0,05$).

A figura 3 apresenta a variação percentual na concentração circulante de leucócitos e subpopulações nos três grupos experimentais. Os resultados mostram redução significativa na concentração de monócitos apenas no GTAI ($p < 0,001$) e aumento da concentração de neutrófilos apenas no GTBI ($p < 0,001$). Não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos.

As variações percentuais dos biomarcadores inflamatórios e de disfunção endotelial em resposta a intervenção estão descritas na tabela 3. Os resultados demonstram redução significativa na concentração sérica de VCAM (de $862,6 \pm 190,2$ para $777,8 \pm 118$ ng/ml – $p = 0,035$) e de leptina (de $33,3 \pm 11,5$ ng/ml para $26,8 \pm 15,2$ ng/ml – $p = 0,009$) no GTAI, bem como diminuição da leptinemia no GTBI (de $28,9 \pm 11,3$ ng/ml para $24,8 \pm 12,1$ ng/ml – $p = 0,034$). Vale ressaltar, que o delta de variação da leptina foi diferente entre o GTAI e o GC ($p = 0,010$).

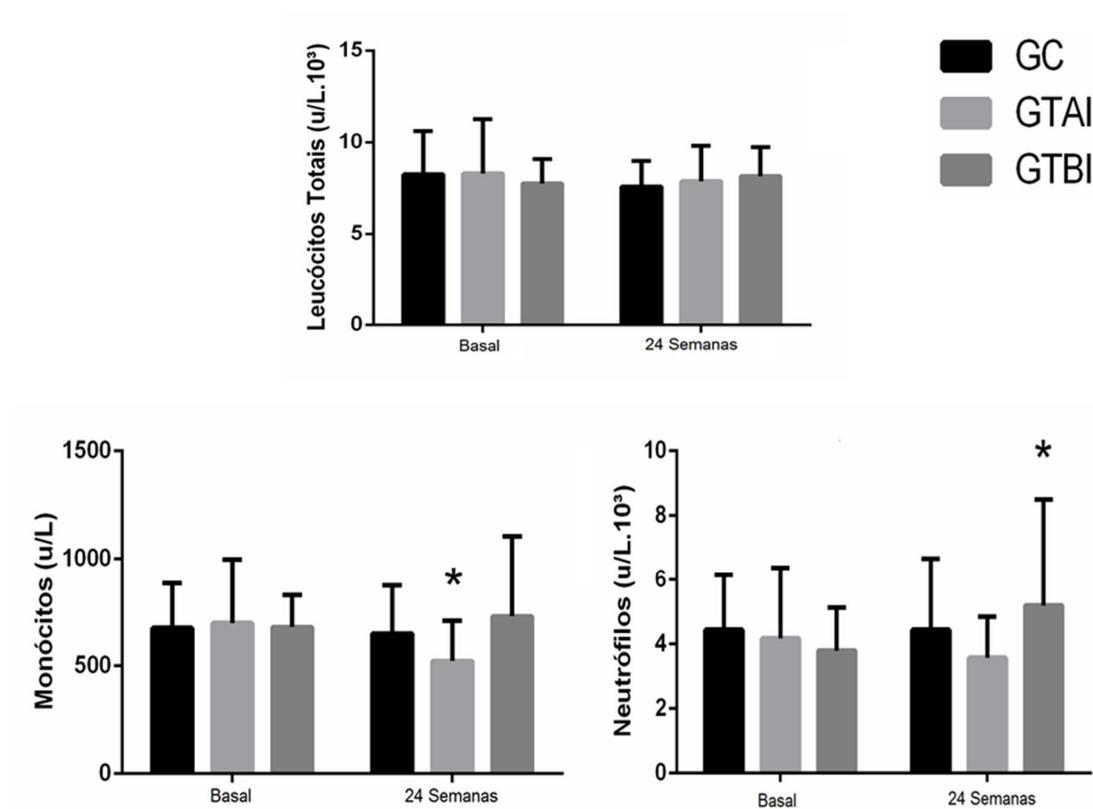


Figura 3. Resposta da concentração circulante de leucócitos e subpopulações após 24 semanas de acompanhamento.

GC: Grupo controle; GTAI: Grupo treinamento de alta intensidade; GTBI: Grupo Treinamento de Baixa Intensidade. ANOVA *two way* - *Post-Hoc de Newman-Keuls*.

*vs. Basal.

Tabela 3 - Variação percentual nos parâmetros inflamatórios e de disfunção endotelial de adolescentes obesos após 24 semanas de intervenção multidisciplinar.

Variáveis	GC (n=31)	GTAI (n=13)	GTBI (n=14)	Valores de p			
				GxT	GTAI X GC	GTBI X GC	GTAI X GTBI
MPO							
(ng/ml)							
Basal	77,4±67,7	64,5±41,6	79,4±47,6				
Δ%	395,4±460,2	738,3±488,4	634,8±692,5	0,114	0,120	0,416	0,847
ICAM							
(ng/ml)							
Basal	206,2±94,2	252,2±64,9	247,3±64,9				
Δ%	11,1±35,4	-4,7±21,8	-6,8±27,4	0,295	0,268	0,220	0,983
VCAM							
(ng/ml)							
Basal	655,2±140,6	862,6±190,2	898,1±132,6				
Δ%	2,4±17,6	-8,0±13,8*	-2,9±19,2	0,079	0,550	0,066	0,884
TNF-α							
(pg/ml)							
Basal	10,7±4,4	12,8±4,0	15,4±6,6				
Δ%	8,5±30,0	-1,0±19,6	26,9±31,3	0,017	0,565	0,149	0,040
IL-6							
(pg/ml)							
Basal	0,94±0,90	1,26±1,21	1,15±0,51				
Δ%	0,94±0,90	1,26±1,21	1,15±0,51	0,574	0,665	0,437	0,930
Leptina							
(ng/ml)							
Basal	34,4±17,9	33,3±11,5	28,9±11,3				
Δ%	10,5±32,5	-22,8±25,9*	-13,6±40,1*	0,009	0,010	0,093	0,766

GC: Grupo Controle; GTAI: Grupo treinamento de alta intensidade; GTBI: Grupo treinamento de baixa intensidade; MPO: Mieloperoxidase; ICAM: Molécula 1 de adesão intercelular; VCAM: Molécula 1 de adesão celular vascular; TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina 6; Δ%: Variação percentual Basal-24 semanas. ANOVA *one way* – *Pos Hoc de Tukey* (Comparação inter-grupos). Valores em média ± desvio padrão. ANOVA *two way* – *Post-Hoc de Newman-Keuls*. *Diferenças intra-grupos (p<0,05).

Discussão

Os principais achados do presente estudo são: 1) redução nos níveis circulantes de monócitos e de VCAM-1 no GTAI; 2) redução da leptinemia independente da intensidade do treinamento físico aeróbio; 3) melhora da aptidão cardiorrespiratória em ambos os grupos de treinamento; 3) os efeitos do treinamento aeróbio sobre os marcadores inflamatórios e de adesão celular são independentes de alterações na adiposidade corporal.

No presente estudo foram verificadas discretas reduções no IMC dos voluntários mesmo no grupo controle. No entanto, independente dessas alterações, verificam-se modificações positivas nos biomarcadores de inflamação e disfunção endotelial, os quais estão associados ao desenvolvimento de comorbidades na vida adulta (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; IYER et al., 2010).

Evidências apontam que elevada concentração circulante de leucócitos constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (ENGSTRÖM et al., 2009), e entre as subpopulações destas células, os monócitos são descritos como o tipo celular predominante no perfil inflamatório e em processos ateroscleróticos (ATMACA et al., 2008). Isso fica mais evidente, uma vez que, já se observou níveis elevados de monócitos circulantes em pacientes com artrite reumatoide (BAETEN et al., 2000), doenças cardiovasculares (SCHLITT et al., 2004) e diabetes mellitus tipo 2 (GIULIETTI et al., 2007). Assim como no presente estudo, prévios achados reforçam o papel do exercício físico na redução da concentração de monócitos (MICHISHITA et al., 2010; TENÓRIO et al., 2012), o que indica melhorias no perfil inflamatório conferindo uma possível proteção contra o desenvolvimento de patologias associadas a obesidade.

Nesse sentido Michishita e cols. (2010) demonstraram uma diminuição na concentração circulante de monócitos em mulheres com sobrepeso, após 6 semanas de treinamento aeróbio, mesmo sem mudança ponderal significativa, havendo relação negativa entre a diminuição de monócitos e aumento da aptidão cardiorrespiratória, após o período de treinamento. Em nosso estudo observou-se um aumento da aptidão cardiorrespiratória no GTAI, o que confere efeito cardioprotetor adicional a estes indivíduos (LEE et al., 2012).

Outro fato importante relacionado ao desequilíbrio inflamatório na obesidade se refere ao endotélio, o qual estimulado via mediadores inflamatórios pode tornar-

se disfuncional (GUSTAFSSON et al., 2013). A disfunção endotelial é definida como deficiência em qualquer uma das funções normais das células do endotélio, o que pode gerar vasoconstrição, trombose, aumento da produção de citocinas e quimiocinas, aumento de adesão de leucócitos e regulação positiva de moléculas de adesão (CAMs) (CAMARILLO-ROMERO et al., 2012).

No presente estudo verificou-se a diminuição dos níveis séricos de VCAM-1 após 24 semanas no grupo que realizou treinamento aeróbio em alta intensidade. Corroborando com nossos achados Adamopoulos e cols. (2001), demonstraram em pacientes com insuficiência cardíaca que 12 semanas de treinamento aeróbio de alta intensidade (70-80% da frequência cardíaca máxima.), foi eficaz na diminuição significativa dos níveis de VCAM-1, que é mediadora da adesão de linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos ao endotélio vascular, desempenhando um papel fundamental importante nos processos inflamatórios da obesidade. A alta expressão de VCAM-1 nas células endoteliais ocorre devido transcrição aumentada de genes (por exemplo, em resposta ao fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina-1 (IL-1) (BARREIRO et al., 2002), dessa forma, acreditamos que o treinamento aeróbio de alta intensidade pode ter inibido esta cascata de eventos inflamatórios, entretanto, os possíveis mecanismos moleculares envolvidos precisam ser melhor elucidados.

O impacto positivo do treinamento físico sobre a concentração de VCAM-1 pode estar relacionado com a mudança na transcrição gênica da molécula ocasionada pelo estímulo estressor de cada sessão de exercício (RIBEIRO et al., 2010). Além dessa ação direta do exercício físico, o mesmo pode exercer influência indireta via redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, redução de espécies reativas de oxigênio e a redução da oxidação de LDL-c (GOLDHAMMER et al., 2005). Nesse sentido, a redução de VCAM-1 pode representar a diminuição da interação entre monócitos/macrófagos ativados com as células endoteliais, o que diminui a chance de disfunção no endotélio e o treinamento aeróbio no LV 1 pode ser considerado eficaz para a redução da disfunção endotelial em adolescentes obesos.

Acredita-se que essa diminuição de VCAM-1, está relacionada com o efeito do exercício físico sobre a angiogênese no tecido adiposo, aumento do fluxo sanguíneo e a consequente redução do estado de hipóxia. Juntos esses efeitos podem resultar numa diminuição da infiltração do tecido adiposo por macrófagos e

acelerar a conversão de macrófagos tipo 1 (pró-inflamatórios) para macrófagos tipo 2 (antiinflamatórios) (YOU et al., 2013).

Adicionalmente, hiperleptinemia, observada no início do estudo nos voluntários, é outro fator próinflamatório clássico observado em obesos (ARORA; ANABHUTI, 2006; BELTOWSKI, 2006) e pode contribuir para o desenvolvimento de diabetes mellitus, hipertensão e aumentar a chance de surgimento da aterosclerose (BELTOWSKI, 2006). Barbeau e cols. (2003) verificaram o efeito de duas diferentes intensidades de treinamento físico sobre a concentração de leptina em adolescentes obesos e não encontraram diferenças significativas nas variações de ambos os grupos. Em contrapartida, corroborando com nossos achados Ellouni e cols. (2009) encontraram diminuição da leptina em indivíduos submetidos à restrição calórica e treinamento físico em comparação com o grupo que foi submetido apenas à restrição calórica, ressaltando a importância da prática regular de exercício físico para esta população. No presente estudo, ambas as intensidades de exercício foram eficientes no controle da hiperleptinemia dos adolescentes obesos, vale ressaltar, que tal efeito foi independente de alterações na adiposidade, sugerindo a existências de vias adicionais de controle da síntese e secreção de leptina para além da gordura corporal.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação e aplicação dos resultados, sendo necessários mais estudos que avaliem além da concentração circulante de biomarcadores da inflamação e disfunção endotelial, mecanismos que possam elucidar processos inflamatórios no próprio tecido adiposo e endotélio (ex.: biopsia tecidual), bem como a utilização da imunofenotipagem de subpopulações celulares envolvidas nos processos inflamatórios.

Vale ressaltar que no presente estudo a determinação da intensidade do exercício físico foi baseada no limiar ventilatório o que minimiza diferenças individuais, comumente observadas quando a intensidade do esforço é relativa ao consumo de oxigênio ou percentual da frequência cardíaca máxima.

Os resultados do presente estudo reforçam a necessidade da prática regular de atividade física por adolescentes obesos, visando não apenas o controle da adiposidade, mas também a redução de possíveis complicações associadas à obesidade na vida adulta, uma vez que, o exercício físico promove proteção contra

diversas causas de mortalidade e morbidade associadas a processos inflamatórios crônicos (MATHUR; PEDERSEN, 2008).

Dessa forma, podemos sugerir que a intervenção multidisciplinar é eficiente no controle do estado inflamatório crônico observado em adolescentes obesos, principalmente via redução da concentração circulante de monócitos, VCAM-1 e leptina, entretanto vale ressaltar que tais resultados são mais pronunciados quando o treinamento é realizado em alta intensidade. Caso estudos futuros confirmem a sustentabilidade destes resultados em longo prazo, tais informações serão essenciais para auxiliar profissionais envolvidos no tratamento da obesidade a prescreverem o exercício físico de forma mais adequada aos seus pacientes.

Referências

ADAMOPULOS, S.; PARISSIS, J.; KROUPIS, C.; GEORGIADIS, M.; KARATZAS, D.; KARAVOLIAS, G.; KONIAVITOU, K.; COATS, A. J.; KREMASTINOS, D. T. Physical training reduces peripheral marker of inflammation in patients with chronic heart failure. **Eur heart Journal**, v. 22, p. 791-97, 2001.

ANTUNES, F.; DAN, H. Redox regulation of NF-Kappa B: from basic to clinical research. **Antioxid Redox Signal**, v. 11, p. 2209–22, 2009.

APOVIAN, C. M.; BIGORNIA, S.; MOTT, M.; MEYERS, M. R.; ULLOOR, J.; GAGUA, M.; MCDONNELL, M.; HESS, D.; JOSEPH, L.; GOKCE, N. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 28, p. 1654–9, 2008.

ARORA, S.; ANABHUTI, A. S. Role of neuropeptides in appetite regulation and BAETEN, D. Human cartilage gp39+, CD16+ monocytes in peripheral blood and synovium: correlation with joint destruction in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 43, p. 1233–1243, 2000.

BARBEAU, P.; GUTIN, B.; LITAKER, M. S.; RAMSEY, L. T.; CANNADY, W. E.; ALLISON, J.; LEM-MON, C. R.; OWENS, S. Influence of physical training on plasma leptin in obese youths. **Can J Appl Physiol**, v. 28, p. 382-96, 2003.

BARREIRO, O.; YANEZ-MO, M.; SERRADOR, J. M.; MONTOYA, M. C.; VICENTE-MANZANARES, M.; TEJEDOR, R.; FURTHMAYR, H.; SANCHEZ-MADRID, F. Dynamic interaction of VCAM-1 and ICAM-1 with moesin and ezrin in a novel endothelial docking structure for adherent leukocytes. **J Cell Biol**, v. 157, p. 1233-124, 2002.

BELGE, K. U.; DAYYANI, F.; HORELT, A.; SIEDLAR, M.; FRANKENBERGER M.; FRANKENBERGER B.; ESPEVIK T.; ZIEGLER-HEITBROCK L. The proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes are a major source of TNF. **J Immunol**, v. 168, p. 3536–542, 2002.

- BELTOWSKI, J. Leptin and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 189, p.47-60, 2006.
- CAMARILLO-ROMERO, E.; DOMINGUEZ-GARCIA, M. V.; AMAYA-CHAVEZ, A.; CAMARILLO-ROMERO, MDEL. S.; TALAVERA-PIÑA, J.; HUITRON-BRAVO, G.; MAJLUF-CRUZ, A. Effects of a Physical Activity Program on Markers of Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Metabolic Status in Adolescents with Metabolic Syndrome. **ISRN Endocrinol**, v. 2012, 2012.
- CHRISTIANSEN, T.; PAULSEN, S. K.; BRUUN, J. M.; PEDERSEN, S. B.; RICHELSEN, B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 298, p. 824-31, 2010.
- CLARK, I. A. HOW, TNF, was recognized as a key mechanism of disease. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 18, p. 335–43, 2007.
- CURIONI, C. C.; LOURENÇO, P. M. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. **Int J Obesity**, v. 29, p. 1168-174, 2005.
- DE ROSA, V.; PROCACCINI, C.; CALI, G.; PIROZZI, G.; FONTANA, S.; ZAPPACOSTA, S.; LA CAVA A.; MATARESE, G. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. **Immunity**, v. 26, p. 241–255, 2007.
- DIXON, J. B.; O'BRIEN, P. E. Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. **Obes Surg**, v. 16, p. 251-57, 2006.
- DOS SANTOS SILVA, I.; DE STAVOLA, B. L.; PIZZI C.; MEADE, T. W. Circulating levels of coagulation and inflammation markers and cancer risks: individual participant analysis of data from three long term cohorts. **Int J Epidemiol**, v. 39, p. 699–709, 2010.
- ELLOUMI, M.; BEN OUNIS, O.; MAKNI, E.; VAN PRAAGH, E.; TABKA, Z.; LAC, G. Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys . **Acta Paediatr**, v. 98, p. 1487-493, 2009.
- ENGSTRÖM, G.; MELANDER, O.; HEDBLAD, B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. **Circ Heart Fail**, v. 2, p. 217-22, 2009.

FAIN J. N.; MADAN A. K.; HILER M. L.; CHEEMA P.; BAHOUTH S. W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissues of obese humans. **Endocrinology**, v. 14, p. 2273–82, 2002.

FROSTEGÅRD, J. Immune Mechanisms in Atherosclerosis, Especially in Diabetes Type 2. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 4 p. 162, 2013.

GALIC S.; OAKHILL J. S.; STEINBERG G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Mol Cell Endocrinol**, v.316, p. 129–39, 2010.

GHANIM H.; ALJADA A.; HOFMEYER D.; SYED T.; MOHANTY P.; DANDONA P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. **Circulation**, v. 110, p. 1564–71, 2004.

GIULIETTI, A. VAN ETTEN E.; OVERBERGH L.; STOFFELS K.; BOUILLON R.; MATHIEU C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile: 1,25-dihydroxyvitamin D3 works as anti-inflammatory. **Diabetes Res Clin Pract**, v.77, p. 47–57, 2007.

GOLDHAMMER, E.; TANCHILEVITCH, A.; MAOR, I.; BENIAMINI, Y.; ROSENSCHEIN, U.; SAGIV, M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. **Int J Cardiol**, v. 100, p. 93–9, 2005.

HOSOGAI, N.; FUKUHARA, A.; OSHIMA, K.; MIYATA, Y.; TANAKA, S.; SEGAWA, K.; FURUKAWA, S.; TOCHINO, Y.; KOMURO, R.; MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. **Diabetes**, v. 56, p. 901–11, 2007.

HUBBARD, A. K.; ROTHLEIN, R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. **Free Radic Biol Med**, v. 28, p. 1379-386, 2000.

KONSTANTIDINES, S.; SCHAFER, K.; KOSCHNICK, S.; LOSKUTOFF, D. J. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism of atherothrombotic disease in obesity. **J Clin Invest**, v. 108, p. 1533–40, 2001.

KUKZMARSKI, R. J.; et al. CDC growth charts: United States. *Advance Data*, v. 8, n. 314, p. 1-27, 2000.

LAAKSONEN, D. E.; NISKANEN, L.; NYSSONEN, K.; PUNNONEN, K.; TUOMAINEN, T. P.; VALKONEN, V. P.; SALONEN, R.; SALONEN, J. T. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. **Diabetologia**, v. 47, p. 1403–10, 2004.

LAU, D. C. W.; DHILLON, B.; YAN, H, SZMITKO, P. E.; VERMA, S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 288, p. 2031–41, 2005.

LAVIE, C. J.; MILANI, R. V.; VENTURA, H. O. Obesity and cardiovascular disease: Risk factor, paradox, and impact of weight loss. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, p. 1925–32, 2009.

LEAL, V. O.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Clinica Chimica Acta**, v. 419, p. 87-94, 2013.

LEY, K.; HUO, Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. **J Clin Invest**, v. 107, p. 1209-10, 2001.

LIBBY, P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. **Nutr Rev**, v. 65, p. 140–6, 2007.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002 Mar 5;105(9):1135-43.

LOFFREDA, S.; YANG, S. Q.; LIN, H. Z.; KARP, C. L.; BRENGMAN M. L.; WANG, D. J.; KLEIN, A. S.; BULKLEY, G. B.; BAO, C.; NOBLE, P. W.; LANE, M. D.; DIEHL, A. M. Leptin regulates proinflammatory immune re-sponses. **FASEB J**, v. 12, p. 57–65, 1998.

LOFRANO-PRADO, M. C.; ANTUNES, H. K. M.; PRADO, W. L.; PIANO, A.; CARANTI, D. A.; TOCK, L.; CARNIER, J.; TUFIK, S.; MELLO, M. T.; DÂMASO, A. R. Quality of life in Brazilian obese adolescents: effects of a long-term multidisciplinary lifestyle therapy. **Health Qual Life Outcome**, v. 7, p. 1-8, 2009.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. [S.I.]: Human Kinetics Books, p. 177, 1988.

LORENZO, M.; FERNANDEZ-VELEDO, S.; VILA-BEDMAR, R.; GARCIA-GUERRA, L.; DE ALVARO, C.; NIETO-VAZQUEZ, I. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. **J Anim Sci**, v.86, p. 94-104, 2008.

LUMENG, C.; BODZIN, J.; SALTIEL, A. Obesity induces phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J Clin Invest**, v. 117, p. 175–84, 2007.

MAKKI, K.; FROGUEL, P.; WOLOWCZUK, I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. **ISRN Inflamm**, v.2013, p. 1-12, 2013.

MATHIEU, P.; POIRIER, P.; PIBAROT, P.; LIMIEUX, I.; DESPRE'S, J. P. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. **Hypertension**, v. 53, p. 577–84, 2009.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediators Inflamm**, v. 2008 2008.

MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Mol Cell Endocrinol**, v.314:p. 1–16, 2010.

MCGOWN, C.; BIRERDINC, A.; YOUNOSSI, Z. M. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis*, v. 18, p. 41-58, 2014.

MICHISHITA, R.; SHONO, N.; INOUE, T.; TSURUTA, T.; NODE, K. Associations of monocytes, neutrophil count, and C- reactive protein with maximal oxygen uptake in overweight women. **J Cardiol**, v. 52, p. 247-53, 2008.

MONTERO, D.; WALTHER, G.; PEREZ-MARTIN, A.; ROCHE, E.; VINET, A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. **Obes Rev**, v.13, p 441-55, 2012.

MONTGOMERY, J. E.; BROWN, J. R. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. **Vasc Health Risk Manag**, v. 9 , p. 37-45, 2013.

NIETO-VASQUEZ I.; FERNANDEZ-VELEDO S.; de ALVARO C.; LORENZO M. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. **Diabetes**, v. 57, p. 3211–21, 2008.

PADILHA, H. G.; CRISPIM, C. A.; ZIMBERG, I. Z.; DE-SOUZA D. A.; WATERHOUSE J.; TUFIK S.; et al. A link between sleep loss, glucose metabolism and adipokines. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, p. 992-9, 2011.

PAPATHANASSOGLU, E.; EL-HASCHIMI, K.; LI, X. C.; MATARESE, G.; STROM, T.; MANTZOROS, C. Leptin receptor expression and signaling in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and response to high fat diet in mice. **J Immunol**, v. 176, p. 7745-52, 2006.

PASARICA, M.; SEREDA, O. R.; REDMAN, L. M.; ALBARADO, D. C.; HYMEL, D. T.; ROAN, L. E.; ROOD, J. C.; BURK, D. H.; SMITH, S. R. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. **Diabetes**, v. 58, p. 718–25, 2009.

POIRIER, P.; GILES, T. D.; BRAY, G. A.; HONG, Y.; STERN, J. S.; PI-SUNYER, F. X, ECKEL, R. H.; AMERICAN HEART ASSOCIATION; OBESITY COMMITTEE OF THE COUNCIL ON NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY, AND METABOLISM. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**, v. 113, p. 898–918, 2013.

PROCACCINI, C.; JIRILLO, E.; MATARESE, G. Leptin as an immunomodulator *Mol Aspects Med*, v. 33, p. 35-45, 2012.

RAUSCH, M. E.; WEISBERG, S.; VARDHANA, P.; TORTORIELLO, D. V. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. **Int J Obes (Lond)**, v.32, p. 451–63, 2008.

RIBEIRO F.; ALVES A. J.; DUARTE J. A.; OLIVEIRA J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? **Int J Cardiol**, v. 141, p. 214–21, 2010.

ROBERTS C. K.; BERGER J. J.; BARNARD R. J. Long-term effects of diet on leptin, energy intake, and activity in a model of diet-induced obesity. **J Appl Physiol**, v. 93, p.887 – 893, 2002.

SAKURAI, T.; OGASAWARA, J.; KIZAKI, T.; SATO, S.; ISHIBASHI, Y.; TAKAHASHI, M.; KOBAYASHI, O.; OH-ISHI, S.; NAGASAWA, J.; TAKAHASHI, K.; ISHIDA, H.; IZAWA, T.; OHNO, H. The Effects of Exercise Training on Obesity-Induced Dysregulated Expression of Adipokines in White Adipose Tissue. **Int J Endocrinol**, v. 2013, 2013.

SCHLITT, A.; HEINE, G. H.; BLANKENBERG, S.; ESPINOLA-KLEIN, C.; DOPHEIDE, J. F.; BICKEL, C.; LACKNER, K. J.; IZ, M.; MEYER, J.; DARIUS, H.; RUPPRECHT, H.J. CD14+CD16+ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF- α levels. **Thromb Haemost**, v. 92, p. 419–424, 2004.

SELVIN, E.; PAYNTER, N. P.; ERLINGER, T. P. The effect of weight loss on C-reactive protein. **Arch Intern Med**, v. 167, p. 31–9, 2007.

SIMPSON, R. J.; MCFARLIN B. K.; MCSPORRAN C.; SPIELMANN G.; Ó HARTAIGH B.; GUY K. Toll-like receptor expression on classic and pro-inflammatory blood monocytes after acute exercise in humans. **Brain Behav Immunol**, v. 23, p. 232–239, 2009.

SKINNER, N. A.; MACISAAC, C. M.; HAMILTON, J. A.; VISVANATHAN, K. Regulation of Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 on CD14^{dim}CD16⁺ monocytes in response to sepsis-related antigens. **Clin. Exp. Immunol**, v. 141, p. 270–78, 2005.

SMORLESI, A.; FRONTINI, A.; GIORDANO, A.; CINTI, S. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. **Obes Rev**, v. 2, p. 83-96, 2012.

SNETHEN, J. A.; BROOME, M. E.; CASHIN, S. Effective weight loss for overweight children: A meta-analysis of intervention studies. **J Pediatr Nurs**, v. 21, p. 45–56, 2006.

SPARKS J. D.; CIANCI J.; JOKINEN J.; CHEN L. S.; SPARKS C. E. Interleukin-6 mediates hepatic hypersecretion of apolipoprotein B. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 299, p. 980–9, 2010.

STONER, L.; LUCERO, A. A.; PALMER, B. R.; JONES, L. M.; YOUNG, J. M.; FAULKNER J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. **Clin Biochem**, v. 46, p. 1353-71, 2013.

STRACZKOWSKI M.; LEWCZUK P.; DZIENIS-STRACZKOWSKA S.; KOWALSKA I.; STXPIEN A, KINALSKA I. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in obesity: relationship to insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha system activity. **Metabolism**, v. 51, p. 75-8, 2002.

TANNER, J. M.; WHITHOUSE, R. H. Clinical Longitudinal standards for height, weight, weight velocity and stages of puberty. **Arch Dis Child**, v.51, p.170-79, 1976.

VISWANATHAN, K.; DHABHAR, F. S. Stress-induced enhancement of leukocyte trafficking into sites of surgery or immune activation. **Proc Natl Acad Sci**, v. 102, p. 5808–5813, 2005.

WASSERMAN, K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. **Circulation**, v. 76, p. 29-39, 1987.

WILSON, P. W.; NAM, B. H.; PENCINA, M.; D'AGOSTINO, R. B. Sr.; BENJAMIN, E. J.; O'DONNELL C. J. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. **Arch Intern Med**, v. 165, p. 2473–8, 2005.

WITKOWSKA, A. M. Soluble ICAM-1: a marker of vascular inflammation and lifestyle. **Cytokine**, v. 31, p. 127-34, 2005.

YE, J.; GAO, Z.; YIN, J.; HE, Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 293, p. 1118–28, 2007.

YOU, T.; ARSENIS, N. C.; DISANZO, B. L.; LAMONTE, M. J. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. **Sports Med**, v.43, p. 243-56, 2013.

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**, v. 372, p. 425–432, 1994.

ZICCARDI, P.; NAPPO, F.; GIUGLIANO, G.; ESPOSITO, K.; MARFELLA, R.; CIOFFI, M.; D'ANDREA, F.; MOLINARI, A. M.; GIUGLIANO, D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. **Circulation**, v.105, p. 804-9, 2002.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseados nos resultados encontrados no presente estudo sugere-se a existência de um estado crônico inflamatório nos adolescentes obesos estudados quando comparados aos seus pares eutróficos, e que tal fato apresenta-se associado ao nível de aptidão física e adiposidade destes pacientes. Adicionalmente, o presente estudo corrobora com evidências prévias sobre a efetividade de intervenções multidisciplinares em adolescentes, no controle do estado inflamatório crônico, e acrescenta ao conhecimento atual relevantes informações sobre os efeitos de diferentes intensidades de treinamento físico aeróbico nesta população, sugerindo que o treinamento aeróbico de alta intensidade pode promover benefícios mais acentuados quando comparados ao treinamento de baixa intensidade, e que os efeitos do treinamento aeróbico sobre a resposta inflamatória de longo prazo parecem ser independentes de alterações na massa corporal e adiposidade.

Vale ressaltar que investigações que buscam melhor elucidar os mecanismos celulares e moleculares desencadeados pelo treinamento aeróbico em adolescentes obesos, são de suma importância, para o aprofundamento das bases científicas do treinamento físico em populações especiais. Caso estudos futuros confirmem a sustentabilidade destes resultados em longo prazo, tais informações serão essenciais para auxiliar profissionais envolvidos no tratamento da obesidade a prescreverem o exercício físico de forma mais adequada aos seus pacientes.

6. REFERÊNCIAS

ALAM, I.; NQ, T. P.; LARBI. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. **Mediators Inflamm**, v. 2012, n. 2012, p. 456456.

ANDRADE, V. L.; PETRUCOLI, E.; BELO, V. A.; ANDRADE-FERNANDES, C. M.; RUSSI, C. V. C.; BOSCO, A. Ap.; TANUS-SANTOS, J. E.; SANDRIM, V. C. Evaluation of plasmatic MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and MPO levels in obese and lean women. **Clinic Biochem**, v. 45, n. 6, p. 412-415, 2012.

ANTUNES, F.; DAN, H. Redox regulation of NF-Kappa B: from basic to clinical research. **Antioxid Redox Signal**, v. 11, p. 2209-22, 2009.

ASADOLLAHI, K.; BEECHING, N. J.; GIL, G. V. Leukocytosis as a predictor for non-infective mortality and morbidity. **QJM**, v. 103, n. 5, p. 285-292, 2010.

BALABAN, G.; SILVA, G. A. P. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de uma escola da rede privada do Recife. **J Pediatr**, v. 77, n. 2, p. 96-100, 2001.

BARNETT, T. A.; O` LOUGHLIN, J.; SABISTON, C. M.; KARP, I.; BÉLANGER, M.; van HULST, A.; LAMBERT, M. Teens and screens: the influence of screen time on adiposity in adolescents. **Am J Epidemiol**, v. 172, n.3, p. 255-262, 2010.

BOSANSKÁ, L.; MICHALSKÝ, D.; LACINOVÁ, Z.; DOSTALOVÁ, I.; BÁRTLOVÁ, M.; HALUZÍKOVA, D.; MATOULEK, M.; KASALICKY, M.; HALUZÍK, M. The influence of obesity and different fat depots on adipose tissue gene expression and protein levels of cell adhesion molecules. **Physiol Res**, v. 59, n.1, p.79-88, 2010.

BUCHAN, D. S.; OLLIS, S.; THOMAS, N. E. BUCHANAN, N.; COOPER, S. M.; MALINA, R. M.; BAKER, J. S. Physical activity interventions: effects of duration and intensity. **Sacand J Med Sci Sports**, v. 21, n. 6, p. e341-50, 2011.

CANNON, C. P.; MCCABE, C. H.; WILCOX, R. G.; BENTLEY, J. H.; BRAUNWALD, E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMIIG Investigators. **Am J Cardiol**, v. 87, n. 5, p. 636-639, 2001.

CAVUSOGLU, E.; CHOPRA, V.; GUPTA, A.; RUWENDE, C.; YAMADALA, S.; ENG, C.; CLARK, L. T.; PINSKY, D. J.; MARMUR, J. D. Usefulness of the White blood cell count as a predictor of angiographic findings in a unselected population referred for coronary angiography. **Am J Cardiol**, v. 98, n.9, p. 1189-93, 2006.

CLARK, I. A. How TNF was recognized as a key mechanisms of disease. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 18, n. 3-4, p. 335-43.

CRUVINEL, W. M.; JÚNIOR, D. M.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema imunitário – parte I – fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev Bras Reum**, v. 50, n. 4, p. 434-461, 2010.

CURIONI, C. C.; LOURENÇO, P. M. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. **Int J Obesity**, v. 29, n. 10, p. 1168-1174, 2005.

DE ROSA, V.; PROCACCINI, C.; CALI, G.; PIROZZI, G.; FONTANA, S.; ZAPPACOSTA, S.; LA CAVA, A.; MATARESE, G. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. **Immunity**, v. 26, n. 2, p. 241-55, 2007.

DIETZ, W. H.; Reversing the tide of obesity. **Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 744-746, 2011.

DIXON, J. B.; O'BRIEN, P. E. Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss. **Obes Surg**, v. 16, n. 3, p. 251-257, 2006.

DOS SANTOS SILVA, I.; DE STAVOLA, B. L.; PIZZI, C.; MEADE, T. W. Circulating levels of coagulation and inflammation markers and câncer risks: individual participant analyses of data from three long-term cohorts. **Int J Epidemiol**, v. 39, n. 3, p.699-709, 2010.

ENGSTRÖM, G.; MELANDER, O.; HEDBLAD, B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. **Circ Heart Fail**, v. 2, n. 3, p. 217-222, 2009.

FAIN, J. N.; MADAN, A. K.; HILER, M. L.; CHEMMA, P.; BAHOUTH, S. W. Comparasion of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix,

and adipocyte from visceral and subcutaneous adipose tissues of obese humans. **Endocrinology**, v. 14, n. 5, p. 2273-82, 2004.

FISHER, G.; SCHWARTZ, D. D.; QUINDRY, J.; BARBERIO, M. D.; FOSTER, E. B.; JONES, K. W.; PASCOE, D. D. Lymphocyte enzymatic antioxidant responses to oxidative stress following high-intensity interval exercise. **J App Physiol**, v.110, n. 3, 2011.

FLYNN, M. G.; McFARLIN, B. K. Toll-like receptor 4: link to the anti-inflammatory effects of exercise? **Exerc Sport Sci Rev**, v. 34, n. 4, p. 176-181, 2006.

FRITSCHKE, A.; HÄRING, H.; STUMVOLL, M. White blood cell count as a predictor of glucose tolerance and insulin sensitivity. The role of inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Deutsch Med Wochenschr**, v. 129, n. 6, p. 244-248, 2004.

FROSTEGARD, J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 4, n. 162, 2013.

FURUKAWA, S.; FUJITA, T.; SHIMABUKURO, M.; IWAKI, M.; YAMADA, Y.; NAKAJIMA, Y.; NAKAYAMA, O.; MAKASHIMA, M.; MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J Clin Invest**, v. 114, n. 12, p. 1752-61, 2004.

GHANIM, H.; AJADA, A.; HOFMEYER, D.; SYED, T.; MOHANTY, P.; DANDONA, P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. **Circulation**, v. 110 (12): 1564-71.

GIUGLIANO, R.; CARNEIRO, E. C. Fatores associados à obesidade em escolares. **J Pediatr**, v.80, n.1, p.17-22, 2004.

GLEESON, M.; BISHOP, N. C.; STENSEL, D. J.; LINDLEY, M. R.; MASTANA, S. S.; NIMMO, M. A. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 9, p. 607-615, 2011.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu Rev Immunol**, v. 29, p. 415-445, 2011.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory in obesity. **Annu Rev Immunol**, v. 29, p. 415-45, 2011.

GUIMARÃES, L. V.; BARROS, M. B. A.; MARTINS, M. S. A. S.; DUARTE, E. C. Fatores associados ao sobrepeso em escolares. **Rev Nutr**, v. 19, n. 1, p. 5-17, 2006.

GUSTAFSSON, S.; LIND, L.; SÖDERBERG, S.; ZILMER, M.; HULTHE, J.; INGELSSON, E. Oxidative stress and inflammation markers in relation to circulating levels of adiponectin. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 7, p. 1467-73.

HEDLEY, A. A.; OGDEN, C. L.; JOHNSON, C. L.; CARROL, M. D.; CURTIN, L. R.; FLEGAL, K. M. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. **JAMA**, v.291, n. 23, p.2847-50, 2004.

HOFFMAN, M.; BLUM, A.; BARUCH, R.; KAPLAN, E.; BENJAMIN, M. Leukocytes and coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 172, n. 1, p. 1-6, 2004.

HOSOGAI, N.; FUKUHARA, A.; OSHIMA, K.; MIYATA, Y.; TANAKA, S.; SEGAWA, K.; FURUKAWA, S.; TOCHINO, Y.; KOMURO, R.; MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. **Diabetes**, v. 56, n. 4, p. 901-11.

HOTAMISLIGIL, G. S.; MURRAY, D. L.; CHOY, L. N. SPIEGELMAN, B. M. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 91, n. 11, p. 4854-58, 1994.

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

HUBBARD, A. K.; ROTHLEIN, R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. **Free Radic Biol Med**, v. 28, n. 9, p. 1379-86, 2000.

IYER, A.; FAIRLIE, D. P.; PRINS, J. B.; HAMMOCK, B. D.; BRROWN, L. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. **Nat Rev Endocrinol**, v. 6, n. 2, p. 71-82, 2010.

JOHANNSEN, N. M.; SWIFT, D. L.; JOHNSON, W. D.; DIXIT, V. D.; EARNEST, C. P.; BLAIR, S. N.; CHURCH, T. S. Effect of different doses of aerobic exercise on total white blood cell (WBC) and subfraction number in post-menopausal women: results for DREW. **PLoS One**, v. 7, n. 2, p. e31319, 2012.

KAZMIERSKI, R.; GUZIK, P.; AMBROSIUS, W.; KOZUBSKI, W. Leukocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression. **Wiad Lek**, v. 54, n. 3-4, p. 143-151, 2001.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 6, p. 2548-56, 2004.

KIM, J. A.; PARK, H. S. White blood cell count and abdominal fat distribution in female obese adolescents. **Metabolism**, v. 57, n. 10, p. 1375-1379, 2008.

KONSTANTINIDES, S.; SCHÄFER, K.; KOSCHNICK, S.; LOSKUTOFF, D. J. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanisms for atherothrombotic disease in obesity. **J Clin Invest**, v. 108, n. 10, p. 1533-40, 2001.

KRAUS, W. E.; HOUMARD J. A.; DUSCHA, B. D. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoprotein. **N Engl J Med**, v. 347, p.1483-92, 2002.

KRUGER, J.; BOWLES, H.R.; JONES, D. A.; AINSWORTH, B. E.; KOHL, H. W. Health-related quality of life, BMI and physical activity among US adults (>= 18 years): National Physical Activity and Weight Loss Survey, 2002. **Int J Obesity (Lond)**, v. 31, n. 2, p. 321-327, 2007.

KUCZMARSKI, R. J.; OQDEN, C. L.; GRUMMER-STRAWN, L. M.; FLEGAL, K. M.; GUO, S. S.; WEI, R. CDC growth charts: United States. **Adv Data**, v. 8, p. 1-27, 2000.

LAAKSONEN, D. E.; NISKANEN, L.; NYSSÖNEN, K.; TUOMAINEN, T. P.; VALKONEN, V. P.; SALONEN, R.; SALONEN, J. T. C-reactive protein and the

development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. **Diabetologia**, v. 47, n. 8, p.1403-10, 2004.

LAZZER, S.; LAFORTUNA, C.; BUSTI, C. Effects of low-and high-intensity exercise training on body composition and substrate metabolism in obese adolescents. **J Endocrinol Invest**, v. 34, p. 45-52, 2011.

LEAL, V. S.; LIRA, P. I. C.; OLIVEIRA, J. S.; MENEZES, R. C. E.; SERQUEIRA, L. A. S.; NETO, M. A. A.; ANDRADE, S. L. L. S.; FILHO, M. B. Excesso de peso em crianças e adolescentes no estado de Pernambuco, Brasil: prevalência e determinantes. **Cad Saúde Public**, v. 28, n. 6, p. 1175-82, 2012.

LEAL, V. S.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Clin Chim Acta**, v. 419, p. 87-94, 2013.

LEY, K.; HUO, Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. **J Clin Invest**, v. 107, n. 10, p. 1209-10.

LIBBY, P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. **Nutr Rev**, v. 65, n. 12, p. S140-6, 2007.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, n. 9, p. 1135-43.

LOFFREDA, S.; YANG, S. Q.; LIN, H. Z.; KARP, C. L.; BRENGMAN, M. L.; WANG, D. J.; KLEIN, A. S.; BULKLEY, G. B.; BAO, C.; NOBLE, P. W.; LANE, M. D.; DIEHL, A. M. Leptin regulates proinflammatory immune responses. **FASEB J**, v. 12, n. 1, p. 57-65, 1998.

LOFRANO-PRADO, M. C.; ANTUNES, H. K.; DO PRADO, W. L.; DE PIANO, A.; CARANTI, D. A.; TOCK, L.; CARNIER, J.; TUFIK, S.; DE MELLO, M. T.; DÂMASO, A. R. Quality of life in Brazilian obese adolescents: effects of a long-term multidisciplinary lifestyle therapy. **Health Qual Life Outcomes**, v. 7, p. 61, 2009.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual. [S.I.]**: Human Kinetics Books, 1988. P. 177.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J Clin Invest**, v. 117, n. 1, p. 175-84, 2007.

MAKKI, K.; FROQUEL, P.; WOLOWCZUK, I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. **ISRN Inflamm**, v. 2013, 2013.

MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. **Mediator of Inflamm**, v. 2008, n. 109502, 2008.

MCGOWN, C.; BIRERDINC, A.; YOUNOSSI, Z. M. Adipose tissue as an endocrine organ. **Clin Liver Dis**, v. 18, n. 1, p. 41-58, 2014.

MICHISHITA, R.; SHONO, N.; INOUE, T.; TSURUTA, T.; NODE, K. Effect of exercise therapy on monocyte and neutrophil counts in overweight women. **Am J Med Sci**, v. 339, n. 2, p. 152-156, 2010.

MONTEIRO, R.; AZEVEDO, I. Chronic inflammation in obesity and metabolic syndrome. **Mediators of Inflammation**, vol. 2010, 2010.

MONTERO, D.; WALTHER, G.; PEREZ-MARTIN, A.; ROCHE, E.; VINET, A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. **Obes Rev**, v. 13, n. 5, p. 441-55, 2012.

MONTGOMERY, J. E.; BROWN, J.R. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. **Vasc Health Risk Manag**, v. 9, p. 37-45, 2013.

NATALE, V. M.; BRENNER, I. K.; MOLDOVEANU, A. I.; VASILIOU, P.; SHEK, P.; SHEPARD, R. J. Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. **Revista Paulista de Medicina**, v. 121, n. 1, p. 9-14, 2003.

NETO-VAZQUES, I.; FERNÁNDEZ-VELEDO, S.; DE ALVARO, C. LORENZO, M. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. **Diabetes**, v. 57, n. 12, p. 3211-21, 2008.

NICHOLLS, S. J.; HAZEN, S. L. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. **Arterioscler, Thromb Vasc Biol**, v. 25, n. 6, p. 1102-1111, 2005.

NIJHUIS, J.; RENSEN, S. S.; SLAATS, Y.; van DIELEN, F. M.; BUURMAN, W. A.; GREVE, J. W. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. **Obesity**, v. 17, n. 11, p. 2014-2018, 2009.

OLIVEIRA, A. M. A.; CERQUEIRA, E. M. M.; SOUZA, J. S.; OLIVEIRA, A. C. Sobrepeso e Obesidade Infantil: Influência de Fatores Biológicos e Ambientais em Feira de Santana, BA. **Arq Bras Endocrinol e Metabol**, v.47, n. 2, p.144-150, 2003.

OLZA, J.; AGUILERA, C. M.; GIL-CAMPOS, M.; LEIS, R.; BUENO, G. MARTÍNEZ-JIMÉNIZ, M. D.; VALLE, M.; CANETE, R.; TOJO, R.; MORENO, L. A.; GIL, A. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. **Diabetes Care**, v. 35, n. 11, p. 2373-76, 2012.

PADILHA, H. G.; CRISPIM, C. A.; ZIMBERG, I. Z.; DE-SOUZA, D. A.; WATERHOUSE, J.; TUFIK, S.; DE-MELLO, M. T. A link between sleep loss, glucose metabolism and adipokines. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n. 10, p. 992-9, 2011.

PAPATHANASSOGLU, E.; EI-HASCHIMI, K.; LI, X. C.; MATARESE, G.; STROM, T.; MANTZOROS, C. Leptin receptor expression and signaling in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and response to high fat diet in mice. **J Immunol**, v. 176, n. 12, p. 7745-52, 2006.

PASSARICA, M.; SEREDA, O. R.; REDMAN, L. M.; ALBARADO, D. C.; HYMEL, D. T.; ROAN, L. E.; ROOD, J. C.; BURK, D. H.; SMITH, S. R. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. **Diabetes**, v. 58, n. 3, p. 718-725, 2009.

PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J App Physiol**, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, 2005.

PROCACCINI, C.; JIRILLO, E.; MATARESE, G. Leptin as an immunomodulator. **Mol Aspects Med**, v. 33, n. 1, p. 35-45, 2012.

RAUSCH, M. E.; WEISBERG, S. VARDHANA, P.; TOTORIELLO, D. V. Obesity in C7BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. **Int J Obes (Lond)**, v. 32, n. 3, p. 451-63.

RIBEIRO, F.; ALVES, A. J.; DUARTE, J. A.; OLIVEIRA, J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? **Int J Cardiol**, v. 141, n. 3, p. 214-21.

ROCHA, V. Z.; LIBBY, P. The multiple facets of the fat tissue. **Thyroid**, v. 18, n. 2, p. 175-183, 2008.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H.; SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-RAMÍREZ, G.; REYES-ROMERO, M. A.; Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. **Int J Endocrinol**, v. 2013, 2013.

RONQUE, V. E. R.; CYRINO, E. S.; DÓREA, V. R.; JÚNIOR, H. S.; GALDI, E. H. G.; ARRUDA, M. Prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares de alto nível socioeconômico em Londrina, Paraná, Brasil. **Rev Nutr**, v.18, n. 6, p.709-17, 2005.

SAITO, Y.; KUSAKA, Y.; SHIMADA, M. Effects of exercise intensity on circulating leukocyte subpopulations. **Envir Health Prev Med**, v. 8, n. 1, p.18-22, 2003.

SAKURAI, T.; OGASAWARA, J.; KIZAKI, T.; SATO, S.; ISHIBASHI, Y.; KOBAYASHI, O.; OH-ISHI, S.; NAGASAWA, J.; TAKAHASHI, K.; ISHIDA, H.; IZAWA, T.; OHNO, H. The effects of exercise training on obesity-induced dysregulated expression of adipokines in white adipose tissue. **Int J Endocrinol**, v. 2013, 2013.

SHAW, K.; GENNAT, H.; O'ROURKE, P.; DEL MAR, C. Exercise for overweight or obesity. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 18, n. 4, 2006.

SILVA, G. A. P.; BALABAN, G.; NASCIMENTO, E. M. M.; BARACHO, J. D. S.; FREITAS, M. M. V. Prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes de uma escola da rede pública do Recife. **Rev Bras Saúde Mat Infant**, v. 2, n. 1, p. 37-42, 2002.

SINHA, A.; KLING, S. A review of adolescent obesity: prevalence, etiology, and treatment. **Obes Surg**, v. 19, n. 1, p. 113-120, 2009.

SMORLESI, A.; FRONTINI, A.; GIORDANO, A.; CINTI, S. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. **Obes Rev**, v. 2, p. 83-96, 2012.

SNETHEN, J. A.; BROOME, M. E.; CASHIN, S. E. Effective weight loss for overweight children: a meta-analysis of intervention studies. **J Pediatr Nurs**, v. 21, n. 1, p. 45-56, 2006.

SOAR, C.; VASCONCELOS, F. A. G.; ASSIS, M. A. A.; GROSSEMAN, S.; LUNA, M. E. P. Prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares de uma escola pública de Florianópolis, Santa Catarina. **Rev Bras Saúde Mat Infant**, v.4, n. 4, p.391-397, 2004.

SPARKS, J. D.; CIANCI, J.; JOKINEN, J.; CHEN, L. S.; SPARKS, C. E. Interleukin-6 mediates hepatic hypersecretion apolipoprotein B. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 299, p. 980-9, 2010.

STONER, L.; LUCERO, A. A.; PALMER, B. R.; JONES, L. M.; YOUNG, J. M.; FAULKNER, J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. **Clin Biochem**, v. 46, n. 15, p. 1353-71, 2013.

STRACZKOWSKI, M.; LEWCZUK, P. DZIENIS-STRACZKOWSKA, S.; KOWALSKA, I.; STEPIEN, A.; KINALSKA, I. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in obesity: relationship to insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha system activity. **Metabolism**, v. 51, n. 1, p. 75-8, 2002.

TANNER, J. M. **Growth at adolescence**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.

TATSUKAWA, Y.; HSU, W. L.; YAMADA, M.; COLOGNE, J. B.; SUZUKI, G.; YAMAMOTO, H.; YAMANE, K.; AKAHOSHI, M.; FUJIWARA, S.; KOHNO, N. White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population. **Hypertens Res**, v. 31, n. 7, p. 1391-1397, 2008.

TENÓRIO, T. R. S.; LIRA, C. T. C.; SILVA, H. J. G.; LOFRANO-PRADO, M. C.; FERREIRA, M. N. L.; RODRIGUES, S. L. C.; PRADO, W. L. Efeitos de diferentes intensidades de treinamento físico aeróbio sobre a concentração circulante de leucócitos em adolescentes submetidos à intervenção multidisciplinar. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 17, n. 5, p. 414-422, 2012.

THOMPSON, D.; MARKOVITCH, D.; BETTS, J. A.; MAZZATTI, D.; TURNER, J.; TYRELL, R. M. Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle-aged men: a randomized-controlled trial. **J App Physiol**, v. 108, n. 4. P. 769-779, 2010.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nat Rev Immunol**, v. 6, n. 10, p. 772-783, 2006.

VERONELLI, A.; LANERI, M.; RANIERI, R.; KOPRIVEC, D.; VARDARO, D.; PAGANELLI, M.; FOLLI, F.; PONTIROLI, A. E. White blood cells count in obesity and diabetes: effects of weight loss and normalization of glucose metabolism. **Diabetes Care**, v. 27, n. 10, p. 2501-2502, 2004.

WANG, B.; TRAYHURN, P. Acute and prolonged effects of TNF-alpha on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. **Pflugers Arch**, v. 452, n. 4, p. 418-27, 2006.

WASSERMAN, K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. **Circulation**, v. 76, n. 6 pt 2, p. 29-39, 1987.

WASSERMAN, K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. **Am Rev Respir Dis**, v. 129, n. 2 Pt 2, p. S35-40, 1984.

WILSON, P. W.; NAM, B. H.; PENCINA, M.; D'AGOSTINO, R. B.; BENJAMIN, E. J.; O'DONNELL, C. J. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. **Arch Intern Med**, v. 165, n. 21, p. 2473-8, 2005.

WITKOWSKA, A. M. Soluble ICAM-1: a marker of vascular inflammation and lifestyle. **Cytokine**, v. 31, n. 2, p. 127-34.

YE, J.; GAO, Z.; YIN, J.; HE, Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 293, n. 4, p. E1118-28, 2007.

YOU, T.; ARSENIS, N. C.; DISANZO, B. L.; LAMONTE, M. J.; Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. **Sports Med**, v. 43, n. 4, p. 243-56, 2013.

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**, v. 372, n. 6505, p. 425-32, 1994.

ZICCARDI, P.; NAPPO, F.; GIUGLIANO, G.; ESPOSITO, K.; MARFELA, R.; CIOFFI, M.; D'ANDREA, F.; MOLINARI, A. M.; GIUGLIANO, D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. **Circulation**, v. 105, n. 7, p. 804-9.

ZUR, B.; LOOK, M.; HOLDENRIEDER, S.; STOFFEL-WAGNER, B. Elevated plasma myeloperoxidase concentration in adults with obesity. **Clin Chim Acta**, v. 412, n. 19-20, p. 1891-2, 2011.

APÊNDICE A

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezados pais ou responsáveis

Este documento tem como objetivo informá-lo a respeito da pesquisa "EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS DE DIFERENTES TIPOS E INTENSIDADES DE TREINAMENTO FÍSICO SOBRE INDICADORES DE SAÚDE FÍSICA, SOCIAL, MENTAL E QUALIDADE DE VIDA DE ADOLESCENTES OBESOS" desenvolvida na escola Superior de Educação Física, situada na Universidade de Pernambuco, em conjunto com o Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Esta Pesquisa tem por objetivo verificar os efeitos agudos e crônicos de diferentes tipos e intensidades de treinamento físico sobre indicadores de saúde física, social, mental e qualidade de vida de adolescentes obesos.

Seu filho(a) receberá um tratamento multidisciplinar (exercício físico, acompanhamento nutricional, psicológico e clínico) e passará por algumas avaliações durante os seis meses de tratamento. Dentre estas avaliações, o adolescente responderá a alguns questionários sobre qualidade de vida, percepção da imagem corporal, autoestima e compulsão alimentar. Serão realizadas medidas de peso, altura e composição corporal (para as quais os indivíduos deverão estar descalços e vestindo roupas leves), avaliações cardiovasculares (como aferir a pressão arterial, por exemplo), avaliações de força muscular, de aptidão física e exames sanguíneos. Para o exame de aptidão física, que é realizado na esteira, os adolescentes **deverão usar roupas confortáveis e não ingerir produtos que contenham cafeína no dia do teste**. Esta avaliação pode causar mal estar e cansaço em alguns indivíduos. Para a realização da coleta de sangue, os adolescentes devem estar em **jejum de 12 horas**. A amostra sanguínea será retirada da veia situada no antebraço. Este é um método invasivo, que, dependendo da pessoa, pode provocar dor, mal estar e tontura, além de hematomas ou dor local após a coleta.

Fica antecipadamente garantido que:

- a) Somente participarão da pesquisa aqueles que, após serem esclarecidos sobre todos os procedimentos, aceitarem participar do estudo, assinando o TCLE;
- b) Não haverá nenhum custo aos participantes da pesquisa;
- c) Os nomes dos participantes não serão divulgados, assegurando-se o caráter confidencial das informações obtidas para esta pesquisa;
- d) Os participantes desta pesquisa poderão desistir a qualquer momento, sem sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos;
- e) Os procedimentos referentes a esta pesquisa serão cercados de cuidados para garantir a total segurança dos voluntários, não apresentando nenhum risco à integridade física dos participantes;
- f) Os participantes da pesquisa terão acesso aos seus resultados individuais;

Declaro ainda que o pesquisador principal do estudo me ofertou uma cópia deste TCLE, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo, assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Estou ciente que para qualquer outra informação, poderei entrar em contato com o pesquisador responsável ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UPE, situado na Av. Agamenon Magalhães, s/n, Santo Amaro, Recife-PE, telefone (81)3183-3775.

Assim, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para o(a) voluntário(a) participar deste estudo.

Nome: _____

Assinatura _____ Data: ____/____/____

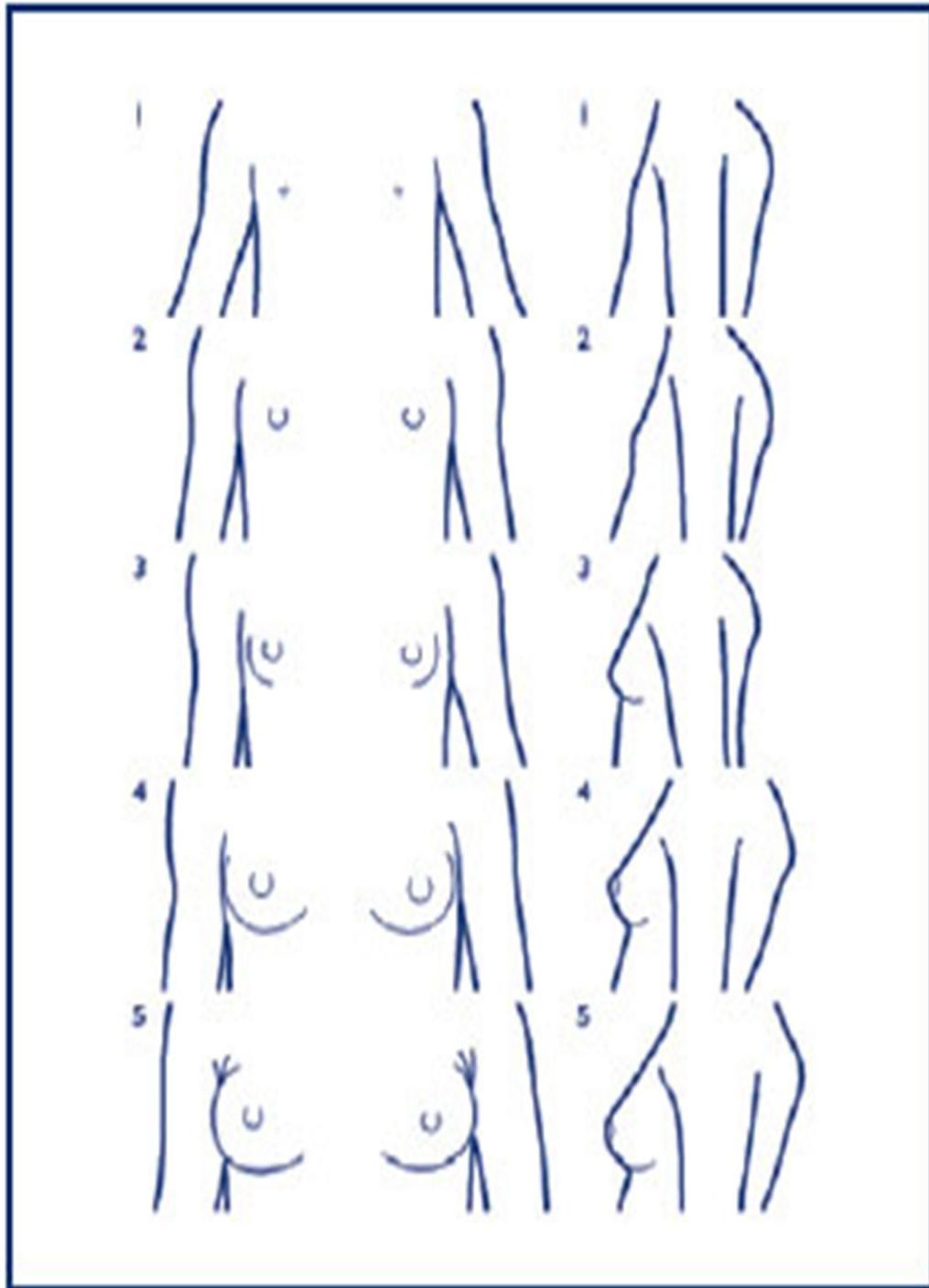
Declaração do pesquisador

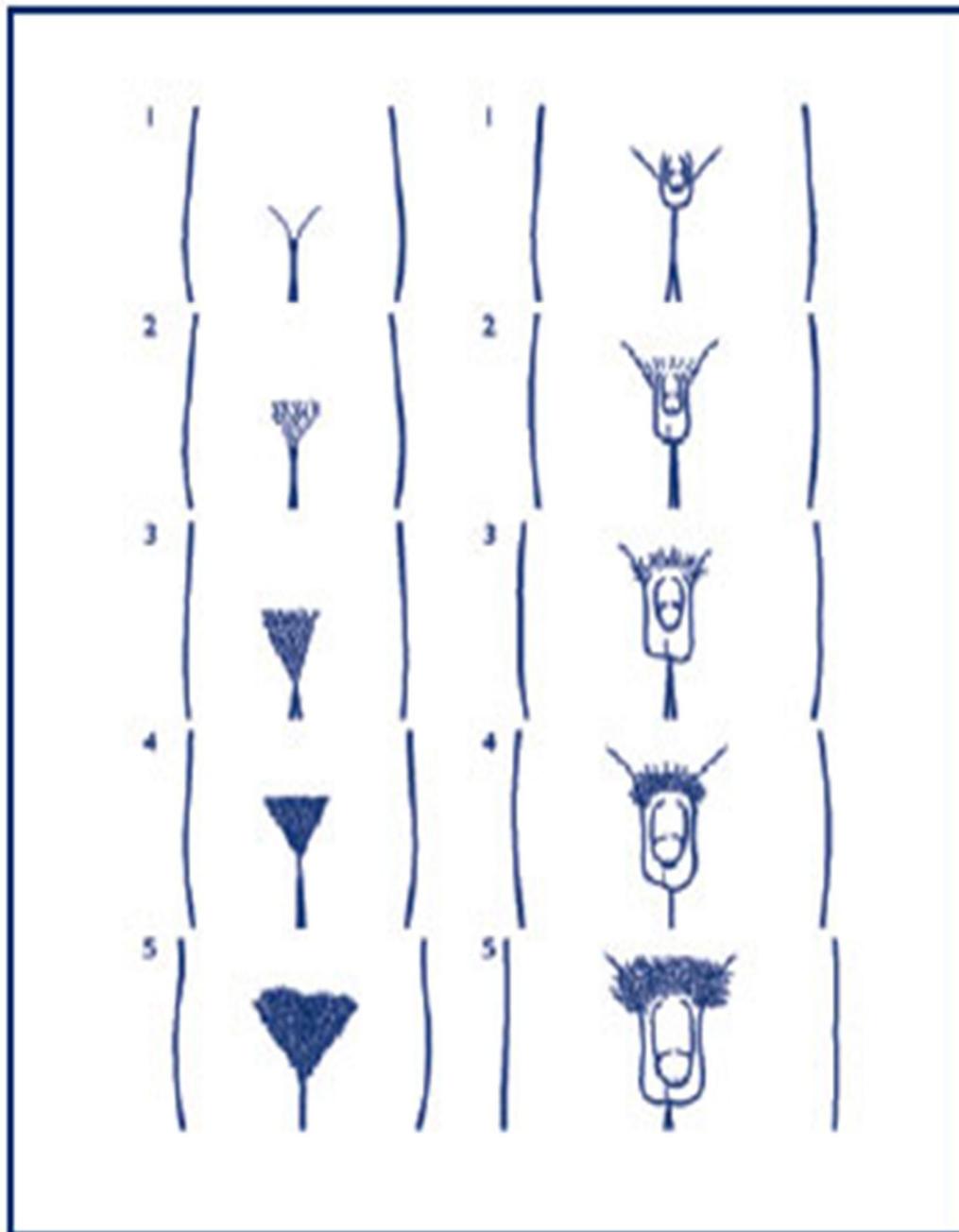
Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências, da qual obtive de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima.

Prof. Dr. Wagner Luiz do Prado

Contato: Wagner Luiz do Prado
Universidade de Pernambuco
Escola Superior de Educação Física
Recife, PE, Brasil.
e-mail: wagner.prado@upe.br
Fone: (81) 3183-3379

APÊNDICE B
Escala de Tanner para o sexo feminino



APÊNDICE B**Escala de Tanner para o sexo masculino**

ANEXO 1

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS AGUDOS E CRÔNICOS DE DIFERENTES TIPOS E INTENSIDADES DE TREINAMENTO FÍSICO SOBRE INDICADORES DE SAÚDE FÍSICA, SOCIAL, MENTAL E QUALIDADE DE VIDA DE ADOLESCENTES OBESOS

Pesquisador: WAGNER L PRADO

Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 5

CAAE: 15798113.9.0000.5207

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO
FUNDAÇÃO DE AMPARO A CIENCIA E TECNOLOGIA - FACEPE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 508.674

Data da Relatoria: 25/11/2013

Apresentação do Projeto:

O presente protocolo foi enquadrado como pertencente a(s) seguinte(s) Área(s) Temática(s) Especial(is) "Novos procedimentos terapêuticos invasivos".

No documento intitulado *“PB_RELATORIO_PESQUISA_157981.pdf”*, item *Introdução*, lê-se: "A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, resultante de uma interação entre a susceptibilidade genética e estímulos ambientais. Nas últimas décadas, a quantidade de indivíduos obesos alcançou níveis epidêmicos tanto em países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, e alta prevalência de obesidade têm sido observada em indivíduos de ambos os gêneros, de todas as faixas etárias e nos mais diversos grupos étnicos e sociais. Um dos principais focos das pesquisas sobre obesidade na última década refere-se ao tecido adiposo, especialmente o tecido adiposo branco, o qual produz e secreta uma série de substâncias biologicamente ativas, denominadas adipocinas. As adipocinas desempenham várias funções metabólicas, dentre as quais se destaca o papel no controle central do balanço energético e nos processos inflamatórios, via modulação da concentração circulante de células imunes e função leucocitária. A literatura tem apontado que a elevação na concentração sérica de leucócitos está associada a diversas doenças

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério de Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br