

## Os efeitos de diferentes protocolos de treinamento na sensibilidade à insulina e níveis de colesterol em ratos *Wistar* alimentados com dieta hiperlipídica: uma revisão integrativa da literatura

The effects of training protocols on insulin sensibility and cholesterol levels in *Wistar* rats fed a high fat diet: an integrative review

Los efectos de diferentes protocolos de entrenamiento en la sensibilidad a la insulina y los niveles de colesterol en ratas *Wistar* alimentadas con dieta hiperlipídica: una revisión de la literatura integradora

Recebido: 15/03/2022 | Revisado: 22/03/2022 | Aceito: 26/03/2022 | Publicado: 02/04/2022

**Victor Vicente**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0600-5529>

Universidade Federal de São Carlos, Brasil

E-mail: [victorvicente@estudante.ufscar.br](mailto:victorvicente@estudante.ufscar.br)

**Ana Cláudia Garcia de Oliveira Duarte**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7667-9481>

Universidade Federal de São Carlos, Brasil

E-mail: [anaclau@ufscar.br](mailto:anaclau@ufscar.br)

**Vanessa de Oliveira Furino**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-9401>

Universidade Estadual de Campinas, Brasil

E-mail: [vafurino@hotmail.com](mailto:vafurino@hotmail.com)

**Fernando Fabrizzi**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6163-1514>

Faculdade de Ciências e Letras de Penápolis, Brasil

E-mail: [ferfabrizzi@funep.edu.br](mailto:ferfabrizzi@funep.edu.br)

### Resumo

As disfunções metabólicas oriundas da obesidade são resultantes da expansão exacerbada do tecido adiposo, á medida que existe uma relação direta na secreção de adipocitocinas pró-inflamatórias que exercem efeitos nocivos em órgãos adjacentes. Essas alterações podem ser atenuadas com o auxílio da atividade física pois ela reduz a adiposidade corporal, fator que contribui para a diminuição de adipocitocinas pró-inflamatórias e seus efeitos nocivos ao organismo. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura em plataformas que fornecem dados acadêmicos encontrados nos principais periódicos de ciências da saúde: PUBMED, SCIELO e LILACS. Foram realizadas buscas em um período de pesquisa de 5 anos com as palavras-chave: *obesity, inflammation, physical exercise e experimental models*. Os resultados mostram que o exercício físico, é eficaz em reduzir a secreção de citocinas inflamatórias, reduzir a resistência periférica à insulina, aumentar o índice HOMA-IR, diminuir a captação da glicose, aumentar a fração LDL do colesterol, reduzir os níveis de triglicerídeos. Ademais, o exercício físico ainda foi eficaz em promover adaptações favoráveis para um quadro homeostático estável por meio da predominante polarização de macrófagos 2, melhorando a resposta do sistema imune de forma sistêmica. Os protocolos aeróbicos aparecem de forma predominante para causar respostas benéficas nesses indicadores quando comparados com os demais tipos de protocolos resistidos e combinados, principalmente quando são realizados em intensidade alta e moderada.

**Palavras-chave:** Obesidade; Síndrome metabólica; Diabetes; Lipídeos.

### Abstract

The metabolic dysfunctions resulting from obesity are associated with endocrine function of adipose tissue and as the expansion of adipose tissue occurs, there is a synergetic increase of pro-inflammatory adipocytokines that exert effects on adjacent organs. These changes can be minimized with physical activity because it decreases the body adiposity, contributing factor to the decrease in pro-inflammatory adipocytokines and them harmful effects on body. An integrative review was carried out on platforms that provide academic data found in the main health journals: PUBMED, SCIELO and LILACS. Research was carried out over a five-year research period with the keywords: *obesity, inflammation, physical exercise e experimental models*. The results show that physical activity is effective in attenuating the inflammatory profile of animals reducing the harmful physiological responses that obesity and a

sedentary lifestyle cause, such as insulin resistance, increase of HOMA-IR index, decrease of glucose intake capacity, increase of LDL-cholesterol levels, triglycerides, and action of pro-inflammatory cytokines, in addition to promoting favorable adaptations for a stable homeostatic framework through the prevailing polarization of macrophages 2 and improvement of the anti-inflammatory action in a systemic way. The aerobic protocols appear to predominantly cause beneficial responses in these indicators when compared to other types of resistance and combined protocols, especially when they are performed at high and moderate intensity.

**Keywords:** Obesity; Metabolic syndrome; Diabetes; Lipids.

### Resumen

Las disfunciones metabólicas derivadas de la obesidad están asociadas a la función endocrina del tejido adiposo y, a medida que se produce la expansión del tejido adiposo, se produce un aumento sinérgico de la secreción de adipocitoquinas proinflamatorias que ejercen efectos nocivos sobre los órganos adyacentes. Estos cambios se pueden minimizar con la ayuda de la actividad física ya que reduce la adiposidad corporal, factor que contribuye a la reducción de las adipocitoquinas proinflamatorias y sus efectos nocivos en el organismo. Se realizó una revisión integrativa de la literatura en plataformas que brindan datos académicos encontrados en las principales revistas de ciencias de la salud: PUBMED, SCIELO y LILACS. Las búsquedas se realizaron durante un período de investigación de 5 años con las palabras clave: obesidad, inflamación, ejercicio físico y modelos experimentales. Los resultados muestran que el ejercicio físico es eficaz para atenuar el perfil inflamatorio de los animales, reduciendo las repercusiones fisiológicas nocivas que provocan la obesidad y el sedentarismo, como resistencia periférica a la insulina, aumento del índice HOMA-IR, disminución de la capacidad de captación de glucosa, aumento de LDL colesterol, triglicéridos y la acción de citoquinas proinflamatorias, además de promover adaptaciones favorables para una condición homeostática estable a través de la polarización predominante de macrófagos 2 y acción antiinflamatoria sistémica. Los protocolos aeróbicos parecen causar predominantemente respuestas beneficiosas en estos indicadores en comparación con otros tipos de protocolos resistidos y combinados, especialmente cuando se realizan a intensidades altas y moderadas.

**Palabras clave:** Obesidad; Síndrome metabólico; Diabetes; Lípidos.

## 1. Introdução

A obesidade é uma doença epidêmica caracterizada pela ingestão calórica superior ao gasto energético diário, resultando assim em acúmulo excessivo de gordura, em especial, no tecido adiposo. Assim, fatores como o consumo excessivo de lipídeos e carboidratos com alto índice glicêmico, associados à um estilo de vida sedentária contribuem efetivamente para evolução dessa patologia (Spiegelman & Flier, 2001). De caráter multifatorial, a obesidade tem raízes etiológicas variadas, dentre as quais, pode-se destacar, os aspectos comportamentais, socioculturais, psicológicos, fisiológicos e genéticos (Bray et al., 2016). Devido ao aumento de peso proveniente do acúmulo de gordura corporal, essa doença desencadeia ao organismo estresse mecânico, que por sua vez corrobora com uma maior expressão crônica de citocinas inflamatórias de baixo grau, processo conhecido como meta-inflamação. Devido a esse espectro de alterações metabólicas essa patologia contribui com o desenvolvimento de doenças como diabetes tipo 2, hipertensão, dislipidemia e doenças cardiovasculares (Pereira, Francischi, & Lancha Junior, 2003; Uranga et al., 2019).

Dentre os tecidos adiposos, o tecido adiposo branco (TAB), composto por celular uninucleares, por ter característica heterogênea, possuir deferentes compartimento (tecido adiposo subcutâneo (TAS) e visceral (TAV)), dando a ele a possibilidade de ocupar a maior área corpórea e a principal forma de armazenamento de energia do organismo, o tornando assim o maior responsável pelas alterações associadas a obesidade (Froy & Garaulet, 2018). Entretanto, o TAV por se relacionar diretamente com fatores pró-inflamatórios, ser altamente lipolítico e resistente a ação da insulina (González et al., 2017), responde diretamente a alterações metabólicas da obesidade, causada pelo consumo de dietas hiperlipídicas, a qual é responsável também pelo aumento do colesterol e outras alterações no perfil lipídico, auxiliando no surgimento de doenças cardiovasculares.

Sendo fundamentalmente indispensável para as funções fisiológicas do organismo, o colesterol participa da produção de hormônios esteroides, ácidos biliares e da composição da membrana celular, no entanto, sua alta concentração sanguínea contribui de forma expressiva para o surgimento de doenças cardiovasculares, as quais são responsáveis pelas principais causas

de mortalidade no mundo atualmente (Linhares et al., 2012; Mondal & Mukhopadhyay, 2018; Ritchie & Roser, 2018). Outro processo resultante desse quadro, é a aterosclerose, que ocorre em resposta a elevação dos níveis de colesterol, especialmente da fração de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) que é aterogênica (lipoproteína de baixa densidade), promovendo a formação de placas ateroscleróticas que obstruem as artérias coronárias levando a falência do miocárdio (Siqueira, Abdalla & Ferreira, 2006).

Altamente importante a insulina, um hormônio produzido pelo pâncreas, tem como função central o controle dos níveis de glicemia. Após sua liberação pelas células  $\beta$ , localizadas nas ilhotas pancreáticas, a insulina segue até os tecidos periféricos, onde atua nas células alvo dos tecidos periféricos, regulando a entrada da glicose nas células, que por sua vez, realiza esse feito através de difusão facilitada, por transportadores específicos dessa molécula, denominados GLUTs (Machado et al., 2006). No entanto, em situações patológicas como na obesidade, esse mecanismo é alterado e o funcionamento passa a ocorrer de forma inadequada, com isso as células passam a ter prejuízo na captação da glicose, principal característica da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2). Com isso, alterações funcionais das ilhotas pancreáticas podem ser acometidas, reduzindo a ação das células  $\beta$  e conseqüentemente diminuição na produção de insulina. Em conjunto, essas alterações resultam em uma captação reduzida de glicose periférica, mantendo a glicemia circulante, elevada cronicamente (Javeed & Matveyenko, 2018).

Dentre as intervenções disponíveis para o controle da obesidade, o exercício físico tem sido amplamente recomendado visto que sua prática regular, pode elevar o gasto calórico acima do basal, aumentando com isso a captação de glicose pelo músculo, a sensibilidade à insulina, a hipertrofia ventricular esquerda fisiológica, o Volume Máximo de Oxigênio ( $VO_{2Máx}$ ). Além disso, a prática de exercício físico pode atuar na redução nos níveis de adipocitocinas pró-inflamatórias, além de diminuir as concentrações de LDL e elevar a concentração de Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL), prevenindo ocorrências de doenças cardiovasculares. Dessa forma, a prática regular de exercícios físicos pode ser utilizada como uma excelente estratégia na prevenção e tratamento do desenvolvimento de doenças crônicas como obesidade, diabetes, hipertensão e altos índices de gordura visceral (Ciolac & Guimarães, 2004; Prado et al., 2009).

Frente aos protocolos disponíveis, o treinamento físico resistido ou aeróbico promove diversos efeitos no nosso organismo, como por exemplo efeitos pleiotrópicos. Dentre esses, a diminuição do peso corporal devido à elevação do gasto energético e com isso uma diminuição dos valores de glicemia e glicogênio, acarretando no aumento da oxidação lipídica, em especial e durante o exercício com intensidade de moderada e média duração. Considerando que protocolos aeróbicos são acessíveis, possíveis de serem ajustados em intensidade e desenvolvidos individualmente, ele se torna uma alternativa eficaz para manutenção do perfil lipídico e capacidade cardiorrespiratória (Arad et al., 2020).

Está bem estabelecido que a obesidade é um problema de proporção global e que necessita cada vez mais de pesquisas que se debruçam a compreender a fisiopatologia da doença para propor adequadas medidas de prevenção e intervenções (HRUBY et al. 2016). Nesse sentido, esperamos que esse estudo possa apoiar o conhecimento prévio a respeito da obesidade e exercício físico em sua totalidade, além de oferecer subsídios para futuras intervenções baseadas nas variáveis de treinamento e suas repercussões fisiológicas na obesidade e suas comorbidades (Gonzalez-Gil & Elizondo-Montemayor, 2020; Zobel et al., 2016), dessa forma, identificar os fatores relacionados ao exercício físico que atuam na correção fisiológica das repercussões metabólicas da obesidade são de fundamental importância para compreender a regulação energética, por conta disso o objetivo deste estudo visa analisar os efeitos de diferentes protocolos de exercício no metabolismo glicêmico, perfil lipídico e inflamatório de modelos experimentais de obesidade induzida.

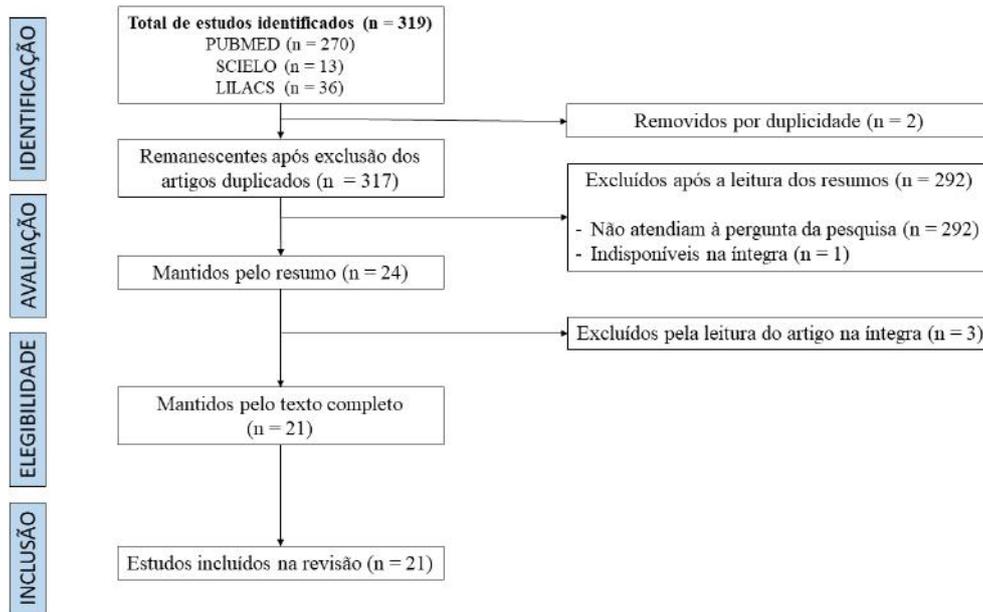
## 2. Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura em plataformas que fornecem dados acadêmicos encontrados em periódicos, sendo elas: Health Information from the National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Eletronic Library

Online (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Foram realizadas buscas entre o dia 01/07/21 e 27/07/21 em um período de pesquisa de 5 anos (2016-2021) com as seguintes palavras-chave: *obesity*, *inflammation*, *physical exercise* e *experimental models* utilizando o operador booleano “AND” para integrar os resultados entre os termos utilizados, permitindo coletar dados pertinentes e atualizados sobre a aplicação e integração desses conceitos. Para realizar a revisão integrativa foram seguidas as etapas propostas por Mendes et al. (2008).

**Figura 1:** Fluxograma dos estudos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Fluxograma de seleção dos estudos primários incluídos na revisão integrativa de acordo com a recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises).

**Quadro 1:** Estudos incluídos na revisão integrativa.

<b>Autor/Periódico/Ano</b>	<b>Título do artigo</b>
Lacerda et al. Appl Physiol Nutr Metab. 2019.	Aerobic training reduces immune cell recruitment and cytokine levels in adipose tissue in obese mice.
Ziegler et al. Sci Rep. 2019.	An anti-inflammatory phenotype in visceral adipose tissue of old lean mice, augmented by exercise.
Baek et al. Physiol Biochem. 2020.	Differences in macrophage polarization in the adipose tissue of obese mice under various levels of exercise intensity.
Luo et al. Life Sci. 2020.	Eccentric exercise and dietary restriction inhibits M1 macrophage polarization activated by high-fat diet-induced obesity.
Ahn & Kim. Int J Environ Res Public Health. 2020.	Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Myokines in High Fat Diet-Induced Middle-Aged Obese Rats.
Rodrigues et al. Life Sci. 2019.	Effects of aerobic exercise on the inflammatory cytokine profile and expression of lipolytic and thermogenic genes in $\beta$ 1-AR $-/-$ mice adipose tissue.
Liu et al. Mol Med Rep. 2018.	Effects of hereditary moderate high fat diet on metabolic performance and physical endurance capacity in C57BL/6 offspring.
Geng et al. Cell Rep. 2019.	Exercise Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction via Enhancing FGF21 Sensitivity in Adipose Tissues.
Pérez-Schindler et al. Sci Rep. 2017.	Exercise and high-fat feeding remodel transcript-metabolite interactive networks in mouse skeletal muscle.
Kolahdouzi et al. Life Sci. 2019.	Exercise training prevents high-fat diet-induced adipose tissue remodeling by promoting capillary density and macrophage polarization.
DeVallance et al. Redox Biol. 2019.	Exercise training prevents the perivascular adipose tissue-induced aortic dysfunction with metabolic syndrome.
Golzar, Fathi, & Mahjoub. Appl Physiol Nutr Metab. 2019.	High-fat diet leads to adiposity and adipose tissue inflammation: the effect of whey protein supplementation and aerobic exercise training.
Wang et al. Life Sci. 2017.	High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice.
Rocha-Rodrigues et al. Int J Biochem Cell Biol. 2017.	Impact of physical exercise on visceral adipose tissue fatty acid profile and inflammation in response to a high-fat diet regimen.
Aparicio et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016.	Interval aerobic training combined with strength-endurance exercise improves metabolic markers beyond caloric restriction in Zucker rats.
Guedes et al. Einstein (São Paulo). 2020.	Muscular resistance, hypertrophy and strength training equally reduce adiposity, inflammation and insulin resistance in mice with diet-induced obesity.
Gálvez et al. Nutrients. 2019.	Obesity Affects $\beta$ 2 Adrenergic Regulation of the Inflammatory Profile and Phenotype of Circulating Monocytes from Exercised Animals.
Cheang et al. Diabetes. 2017.	PPAR $\delta$ Is Required for Exercise to Attenuate Endoplasmic Reticulum Stress and Endothelial Dysfunction in Diabetic Mice.
Effting et al. Arq Bras Cardiol. 2019.	Resistance Exercise Modulates Oxidative Stress Parameters and TNF- $\alpha$ Content in the Heart of Mice with Diet-Induced Obesity.
Nogueira et al. J Chem Neuroanat. 2020.	Swimming reduces fatty acids-associated hypothalamic damage in mice.
Gehrke et al. Sci Rep. 2019.	Voluntary exercise in mice fed an obesogenic diet alters the hepatic immune phenotype and improves metabolic parameters - an animal model of life style intervention in NAFLD.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Relação dos estudos selecionados após os critérios metodológicos adotados, sendo indicado o autor, periódico onde foi publicado, ano de publicação e título do artigo.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Avaliação dos protocolos de exercício utilizados nos estudos que compõe esta revisão.

O exercício físico é uma importante ferramenta para a prevenção e tratamento de doenças crônicas como DM2 e doenças cardiovasculares, devido aos efeitos na redução de fatores de risco como a resistência à insulina, hiperglicemia e a inflamação crônica. Isso ocorre, pois, essa prática tem um efeito anti-inflamatório provocado pela ação das miocinas produzidas pelo tecido muscular esquelético, atenuando a ação de citocinas pró inflamatórias em diversos órgãos e reduzindo

os fatores de risco para doenças crônicas (Rueggsegger & Booth, 2018). No entanto, essas respostas dependem da intervenção por meio de alguma modalidade de exercício físico e da correta manipulação das variáveis do treinamento como: volume, intensidade e densidade (Bompa & Haff, 2009).

Nesse sentido, a maioria dos estudos selecionados nesta revisão realizou a intervenção por meio de protocolos em esteira (Lacerda et al. 2019; Baek et al. 2020; Luo et al. 2020; Ahn & Kim, 2020; Rodrigues et al. 2019; Liu et al. 2018; Geng et al. 2019; Pérez-Schindler et al. 2017; Kolaoudouzi et al. 2019; DeVallance et al. 2019; Golzar et al., 2019; Wang et al. 2017; Rocha-Rodrigues et al. 2017; Aparicio et al. 2016; Gálvez et al. 2019; Cheang et al. 2017), sendo realizados sessões entre três (Gálvez et al. 2019; Ahn & Kim, 2020), cinco (Aparicio et al. 2016; Rocha-Rodrigues et al. 2017; Wang et al. 2017; Golzar et al., 2019; DeVallance et al. 2019; Kolaoudouzi et al. 2019; Geng et al. 2019; Rodrigues et al. 2019; Baek et al. 2020; Lacerda et al. 2019) ou seis dias por semana (Cheang et al. 2017; Luo et al. 2020). Ainda assim, dentre os estudos com protocolos de esteira, apenas duas pesquisas realizaram a avaliação de forma aguda (Pérez-Schindler et al. 2017; Liu et al. 2018). Entre os protocolos realizados em esteira, diversas intensidades foram reportadas. Primeiramente, alguns autores utilizaram o percentual de VO<sub>2</sub> máximo (% VO<sub>2máx</sub>), medida frequentemente utilizada para definir a intensidade do treino (Denadai, 2004), a maioria dos autores utilizou a intensidade entre 60 à 70% do VO<sub>2máx</sub> (Lacerda et al. 2019; Rodrigues et al. 2019; DeVallance et al. 2019; Wang et al. 2017), seguido por dois estudos que utilizaram intensidade entre 85 e 90% do VO<sub>2máx</sub> (Aparicio et al. 2016; Wang et al. 2017). A Velocidade Máxima (V<sub>máx</sub>) também foi usada como referência para determinar a intensidade de treino (Brooks & White, 1978), enquanto somente um estudo utilizou 45% da V<sub>máx</sub> (Luo et al. 2020). Ainda dentro dos protocolos de esteira, foram definidas as velocidades da esteira majoritariamente como parâmetro para se atingir a intensidade desejada, dessa forma, foram reportadas as velocidades entre 8 m/min – 10m/min (Pérez-Schindler et al. 2017; Kolaoudouzi et al. 2019; Cheang et al. 2017), 12m/min – 15m/min (Baek et al. 2020; Liu et al. 2018; Geng et al. 2019), 16 m/min – 18 m/min (Baek et al. 2020; Gálvez et al. 2019), 20-25 m/min (Ahn & Kim, 2020; Golzar et al., 2019; Rocha-Rodrigues et al. 2017) e 40m/min (Kolaoudouzi et al. 2019). Referentes a inclinação utilizada nos protocolos de esteira, dos 16 estudos avaliados, 8 destes protocolos utilizaram a inclinação. Em sua maioria foram utilizados 8,5° de inclinação na esteira (Pérez-Schindler et al. 2017; Golzar et al., 2019), seguido por 2,86° (Lacerda et al. 2019), 5° (Luo et al. 2020), 10° (Geng et al. 2019), 15° (Kolaoudouzi et al. 2019) e 25° (Wang et al. 2017; Aparicio et al. 2016).

Os demais protocolos incluíram exercício voluntário em rodas de roedores realizados com (Gehrke et al. 2019) ou sem carga (Ziegler et al. 2019), com duração de 4 (Gehrke et al. 2019) ou 10 semanas (Ziegler et al. 2019). Ainda, protocolos de escada foram realizados exclusivamente na forma de resistência (Ahn & Kim, 2020; Guedes et al. 2020; Effting et al. 2019). Dentre esses exercícios foram realizadas séries de 3-5 subidas (Guedes et al. 2020; Effting et al. 2019;), 8 subidas (Guedes et al. 2020), 12 subidas (Ahn & Kim, 2020) ou 15 subidas (Guedes et al. 2020), com carga de até 50% da massa corporal (Guedes et al. 2020), 75% da massa corporal (Guedes et al. 2020; Effting et al. 2019) e 175% (Guedes et al. 2020). Por fim, também foi realizado um protocolo de natação (Nogueira et al. 2020) utilizando resistência de 50 e 80%, 60 minutos/sessão, 5 dias/semana, por um período de 8 semanas.

### **3.2 Vias de ação do exercício na melhoria do perfil glicídico.**

O exercício físico é um regulador da homeostase glicêmica e tanto na forma aeróbica, resistida ou combinada, tem sido reportado aumento da captação de glicose (Aparicio et al. 2016; Wang et al. 2017; Luo et al. 2020; Kolaoudouzi et al. 2019; Baek et al. 2020; Geng et al. 2019; Guedes et al. 2020; Effting et al. 2019; Lacerda et al. 2019; Cheang et al. 2017; Gálvez et al. 2019; Gehrke et al. 2019), redução da resistência insulínica periférica (Pérez-Schindler et al. 2017; Baek et al. 2020; Geng et al. 2019; Kolaoudouzi et al. 2019; Luo et al. 2020; Wang et al. 2017; Guedes et al. 2020; Aparicio et al. 2016; Gehrke et al. 2019) e redução do índice do Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência à Insulina (HOMA-IR)

(Aparicio et al. 2016; Wang et al. 2017; Luo et al. 2020; Kolahdouzi et al. 2019).

No entanto a resposta metabólica do exercício sobre o metabolismo glicêmico, depende da intensidade, tipo e duração do exercício. Primeiramente, os exercícios de característica aeróbica evidenciaram resultados positivos no metabolismo glicêmico. Luo et al. (2020) demonstraram que o exercício excêntrico realizado em esteira (com intensidade moderada, 60 min/dia, 6 dias/semana) em animais previamente induzidos a obesidade, por um período 8 semanas, promoveram a redução da insulina e glicemia de jejum e índice HOMA-IR, da área sob a curva no Teste de Tolerância a Glicose (GTT), Teste de Tolerância a Insulina (ITT) quando comparado ao grupo obeso sedentário. Essa captação parece ser responsável por diminuir os níveis de glicose de 311.50 mg/dL para 222.75 mg/dL (Gálvez et al., 2019). Dados similares foram obtidos por Lacerda et al. (2019) que também observaram que o treinamento aeróbio foi eficaz em atenuar o aumento da glicemia, mas não alterou os níveis séricos de insulina, em ratos Balb/c submetidos a um protocolo de exercício em esteira (inclinação de 5% e intensidade de 60-65% da  $V_{máx}$ , 5 vezes/semana) após 8 semanas. Ainda, Geng et al. (2019) evidenciaram a eficácia do exercício em esteira inclinada por 4 semanas (5 dias/semana) em reverter a resistência do Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF21) e  $\beta$ -Klotho (KLB), instalada previamente em camundongos C57BL/6J obesos. Ainda mostraram aumento da sensibilidade de FGF21 no tecido adiposo e redução da área sob a curva no GTT e ITT, com consequente aumento da captação de glicose sérica. Por outro lado, Gehrke et al. (2019) ao utilizarem um protocolo de exercício voluntário em roedores C57BL/6J por 4 semanas, não demonstraram mudanças na insulina de jejum, ou correções na hiperglicemia previamente instalada a intervenção do exercício e diminuição do índice HOMA-IR. Esses achados podem ser justificados pelo fato de o tempo de treinamento ter sido insuficiente para visualizar os efeitos crônicos. Todavia, foram reportados nesse mesmo estudo, efeitos positivos de indicadores relacionados a homeostase energética celular como o aumento da ativação de subunidade catalítica  $\alpha 1$  da Proteína Quinase ativada (AMPK- $\alpha$ ) e sinalização de Adenina Mono Fosfato (AMP) e Proteína Quinase B (Akt ou PKB) provocadas pela intervenção do exercício físico que por sua vez melhoram a sensibilidade à insulina, a regulação do gasto energético e promovem a expressão de genes envolvidos no metabolismo da glicose. Ademais, também foi observada a recuperação na sinalização da Akt que havia sido prejudicada pela indução da obesidade. Esses mesmos resultados foram reforçados por Cheang et al. (2017) que utilizaram protocolo de esteira (6 dias/semana, 30 minutos, 8m/min), por um período de 4 semanas e observaram a elevação da sinalização de AMPK e Receptor Delta ativado por Proliferador de Peroxissoma (PPAR $\delta$ ), fatores que evitam fatores de risco provenientes da obesidade e diabetes como o estresse oxidativo e estresse do retículo endoplasmático. Adicionalmente, Pérez-Schindler et al. (2017), mostraram que o exercício físico também induz o aumento da expressão de PPARs, fatores imprescindíveis para respostas de transcrições gênicas favoráveis para a melhora da sensibilidade à insulina e tolerância à glicose.

A manipulação das variáveis do exercício físico são de suma importância para atingir repercussões metabólicas esperadas no perfil lipídico, sendo possível utilizar exercícios em diferentes intensidades para atingir esse objetivo, Wang et al. (2017) demonstraram, que protocolos de Treinamento Intervalados de Alta Intensidade (HIIT) realizados em esteira, em intensidade de 85-90% do  $VO_{2máx}$  (5 vezes por semana), por 8 semanas, foram mais eficientes em reduzir a insulina de jejum por diminuir de 31.17 mIU/L para 12.20 mIU/L, além de intervir na diminuição da glicose de jejum, reduzindo o nível de 9.59 mmol/L para 5.46 mmol/L quando comparados aos animais obesos sedentários. Ademais, o HIIT foi mais eficaz em reduzir o índice HOMA-IR e demonstrou resultados benéficos contra a resistência à insulina no ITT, reduzindo também o aumento da fosforilação de c-Jun N-terminal Quinase (JNK). Ainda, um estudo por Kolahdouzi et al. (2019) com ratos Wistar, mostrou que o treinamento aeróbio intervalado conseguiu aumentar de forma mais significativa a polarização de macrófagos tipo 2 e a densidade capilar do tecido adiposo quando comparado ao treinamento aeróbio contínuo. Ambos os protocolos reduziram a glicose plasmática de 120.22 mg/dL para 110.55 em ratos que realizaram o Treinamento Contínuo (TC) e 111.25 mg/dL em ratos que realizaram o Treinamento Intervalado (TI) quando comparados ao grupo obeso sedentário, além de reduzir a insulina

plasmática de 8.04 mU/mL para 3.86 mU/mL em ratos (TC) e 3.79 mU/mL em ratos (TI), além do HOMA-IR que foi reduzido de 2.36 para 1.04 em ratos (TC) e 1.04 em ratos (TI) obesos, no entanto em ratos que realizaram dieta padrão, somente o treinamento aeróbico intervalado diminuiu a insulina plasmática de 5.79 mU/mL para 2.92 mU/mL e o HOMA-IR de 1.49 para 0.69 quando comparado ao grupo sedentário. Resultados benéficos também foram demonstrados por Baek et al. (2020) que realizaram protocolos de exercício em esteira de baixa, média e alta intensidade em roedores C57BL/6J, 5 dias/semana, por um período de 8 semanas. Os protocolos foram igualmente eficazes em reduzir a área sob a curva no Teste de Tolerância à Glicose (OGTT) em média 1300 mg/dL x min quando comparados ao grupo obeso sedentário, indicando aumento da captação de glicose e sensibilidade à insulina, independente da intensidade do protocolo de exercício.

Por outro lado, os exercícios resistidos também são uma importante opção para manutenção do perfil glicídico. Guedes et al. (2020) ao compararem protocolos de resistência muscular, hipertrofia e força em escada, por um período de 10 semanas, verificaram semelhantes respostas ao metabolismo da glicose. No protocolo de resistência muscular (10-50% de carga), hipertrofia (25 até 75% da massa corporal) e no protocolo de força (50 até 175% da massa corporal) foram observados a redução da área sob a curva (AUC) da glicose no ITT, além de um aumento da constante de decaimento da glicose durante o mesmo teste, no entanto não foram evidenciadas reduções significativas na glicemia de jejum. Resultados semelhantes foram reportados por Effting et al. (2019) em roedores Swiss obesos, que mostraram que um protocolo de escada, por um período de 4 semanas (20 - 75% da massa corporal) foi eficaz em aumentar a taxa de decaimento da glicose no teste ITT, além de aumentar a captação da glicose sérica de 45.5 mg/dL quando comparado ao grupo obeso sedentário.

Por fim, os resultados apresentados sugerem que o exercício físico promove efeitos positivos no perfil glicídico reduzindo o HOMA-IR, resistência insulínica periférica e aumentando a captação de glicose. Quando comparadas as modalidades de exercício entre si, a modalidade aeróbica parece exercer efeitos mais predominantes no perfil glicídico do que as demais, como por exemplo na glicemia de jejum, repercutindo de forma positiva na maioria dos indicadores. Foram encontrados efeitos benéficos no perfil glicídico independente da intensidade, porém sugere-se que exercícios realizados em alta intensidade foram mais eficazes em reduzir o índice HOMA-IR.

### **3.3 Vias de ação do exercício na redução de citocinas inflamatórias.**

O perfil inflamatório sofre grandes modificações quando o organismo é submetido a um protocolo de treinamento devido à quebra da homeostase do organismo. A resposta a esse rompimento pode promover a alteração no padrão da secreção de citocinas como Fator de Necrose Tumoral-Alfa (TNF- $\alpha$ ) (Lacerda et al. 2019; Luo et al. 2020; DeVallance et al. 2019; Rodrigues et al. 2019; Geng et al. 2019; Golzar et al., 2019; Rocha-Rodrigues et al. 2017; Liu et al. 2018; Guedes et al. 2020; Effting et al. 2019; Nogueira et al, 2020), Trombospondina-1 (TSP-1) (DeVallance et al. 2019), Interleucina-1Beta (IL-1 $\beta$ ) (Geng et al. 2019), Interleucina-4 (IL-4) (DeVallance et al. 2019), Interleucina-5 (IL-5) (DeVallance et al. 2019), Interleucina-6 IL-6 (Lacerda et al. 2019; Rodrigues et al. 2019; Wang et al. 2017; Rocha-Rodrigues et al. 2017; Gehrke et al. 2019; Gálvez et al. 2019; Nogueira et al, 2020), Interleucina-7 (IL-7) (Ahn & Kim, 2020), Interleucina-8 (IL-8) (Ahn & Kim, 2020; Gálvez et al. 2019), Interleucina-10 (IL-10) (DeVallance et al. 2019; Liu et al. 2018; Rodrigues et al. 2019; Rocha-Rodrigues et al. 2017; Ziegler et al. 2019; Effting et al. 2019), Interleucina-12p70 (IL-12p70) (Rodrigues et al. 2019), Interleucina-13 (IL-13) (DeVallance et al. 2019), Interleucina-17 (IL-17) (Nogueira et al, 2020) Interferon-Gama (INF- $\gamma$ ) (Lacerda et al. 2019), Fator de Induzido por Hipóxia-alfa (HIF-1 $\alpha$ ) (Golzar et al., 2019), Proteína Quimioatraente de Monócitos-1 (MCP-1) (Luo et al. 2020; Geng et al. 2019; Rocha-Rodrigues et al. 2017; Gálvez et al. 2019), Ligante de Quimiocina-1(CXCL1) (Lacerda et al. 2019), Receptor de Quimiocina-2 (CXCR2) (Ahn & Kim, 2020), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) (Ahn & Kim, 2020; Golzar et al.,2019), Fator de Crescimento de Fibroblastos 21 (FGF21) (Geng et al. 2019), Moléculas de Adesão de Células Vasculares-1(VCAM-1) (Cheang et al. 2017) e adiponectina (DeVallance et al. 2019; Geng et al. 2019; Aparicio et al.

2016).

De forma similar ao que ocorre no metabolismo glicêmico, as variáveis que compõe o treinamento bem como o tipo de exercício, tem direta influência no padrão de secreção de citocinas inflamatórias. Dados que avaliaram os efeitos do exercício físico aeróbio sobre os níveis de citocinas, mostraram que após o treinamento houve a redução dos níveis de IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CXCL-1 no tecido adiposo e do recrutamento de leucócitos em ratos obesos treinados, porém não houve redução nas concentrações de IL-1 $\beta$ , adiponectina e resistina, IL-6 e CXCL-1 no fígado (Lacerda et al., 2019). Rodrigues et al. (2019) demonstraram que o exercício aeróbio contínuo moderado também foi eficaz em diminuir os níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6, além de reduzir os níveis de IL-12p70 e IL-10, não afetando os níveis de IFN- $\gamma$  e MCP1. Complementando os resultados, o protocolo aeróbio realizado por Golzar et al. (2019) também foi eficaz em reduzir os níveis de TNF- $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$  e VEGF-A no tecido adiposo epididimal de ratos obesos quando comparados ao grupo sedentário, porém sem apresentar mudanças nos níveis séricos de TNF- $\alpha$ , MCP-1 e nos níveis de MCP-1 no tecido adiposo. Os efeitos do exercício físico na obesidade crônica também foram demonstrados por Geng et al. (2019). Os autores observaram que o desenvolvimento da obesidade induziu a diminuição da sensibilidade de FGF21 no tecido adiposo branco e marrom, no entanto o exercício físico aeróbio (5 vezes/semana) por 8 semanas pode reverter o quadro de resistência de FGF21 aumentando os níveis de KLB e FGFR1. Ainda, observaram diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$ , MCP1, IL-1 $\beta$  e aumento dos níveis de adiponectina.

No estudo de Rocha-Rodrigues et al. (2017) onde foi realizada uma intervenção de exercício aeróbico voluntário e protocolo aeróbico endurance, foi verificada também a diminuição da razão IL-10/TNF- $\alpha$ , mas somente nos ratos que foram submetidos ao protocolo de treinamento endurance independente da dieta, além dos ratos desse grupo terem seus níveis de IL-10 aumentados e os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  reduzidos pelo exercício. No mesmo estudo, foi demonstrado que o exercício voluntário foi eficaz em reduzir os níveis de MCP-1 somente em ratos obesos, enquanto o protocolo endurance realizou o mesmo efeito em ambos os tipos de dieta. O protocolo de exercício voluntário reduziu somente os níveis hepáticos de IL-6 em ratos obesos quando comparados ao grupo obeso sedentário no estudo de Gehrke et al. (2019) sem influenciar na razão MCP-1/CCL2, níveis de TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e adiponectina no tecido hepático de ratos obesos, porém os resultados demonstraram a redução dos níveis séricos de CCL2 nos ratos obesos exercitados, fator que reduz o recrutamento de macrófagos. Ainda falando sobre os níveis de MCP-1, Gálvez et al. (2019) encontraram que o efeito agudo do exercício em ratos C57BL/6J obesos diminuiu os níveis dessa citocina em seus monócitos, além de diminuir os níveis de IL-8, IL-6, Lys6 e Oxido Nítrico Sintase Induzida (iNOS) quando comparados aos animais obesos sedentários não exercitados, sendo importante salientar que o efeito agudo do exercício nesses animais aumentou o nível de TNF- $\alpha$ . Por outro lado, nos animais obesos que realizaram exercício regularmente em esteira (3 dias/semana), os níveis de iNOS e Arginase-1 (ARG-1) foram elevados, enquanto a porcentagem de monócitos que expressaram IL-8, MCP-1 e IL-6 diminuíram quando comparados com o grupo obeso sedentário, verificando que as respostas ao estímulos  $\beta$ 2 adrenérgicos provocados pelo exercício variam de acordo com o quadro metabólico momentâneo do animal que foi submetido ao protocolo, podendo ocorrer respostas fisiológicas diferentes para um mesmo estímulo agudo dependendo de fatores antecessores, como eles serem exercitados ou não. Ainda, a diminuição do estresse oxidativo e diminuição de citocinas como TNF- $\alpha$ , TSP-1 e de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) foram provocados no protocolo aeróbio realizado por DeVallance et al. (2019), além de aumentar os níveis de adiponectina e a função da proteassoma no tecido adiposo perivascular torácico de ratos obesos exercitados quando comparados ao grupo controle sedentário. Adicionalmente, Cheang et al. (2017) verificaram que o exercício físico aeróbico em esteira reduziu os níveis de VCAM-1, reduziu o estresse do reticulo endoplasmático diminuindo os níveis de Tapsigargina, um fator indutor do estresse do reticulo endoplasmático, reduzindo adicionalmente os níveis de lisofosfatidilcolina que é o principal fator resultante da oxidação do colesterol LDL, e por fim, reduzindo também o estresse oxidativo no tecido cardíaco e atenuando os efeitos inflamatórios promovidos pelo perfil metabólico inadequado. Em conjunto esses dados corroboram as afirmações de que

protocolos aeróbios são uma opção imprescindível para o controle inflamatório provocado pela obesidade.

Em relação as intensidades, a polarização de macrófagos do tipo 2 também foi avaliada por possuir forte relação com a secreção de citocinas anti-inflamatórias e Baek et al. (2020) compararam os efeitos do exercício em baixa, média e alta intensidade na polarização de macrófagos, em um protocolo de esteira (5 vezes/semana) por 8 semanas. Os achados evidenciaram que o exercício físico aumenta a polarização de macrófagos 2 sem diferenças significantes entre as intensidades quando comparados a ratos obesos sedentários. Reportando resultados similares, o estudo de Luo et al. (2020) verificou que o exercício excêntrico em esteira com média intensidade também foi eficaz em aumentar a polarização de macrófagos 2, além de reduzir os níveis de TNF- $\alpha$  e MCP-1 quando comparados os ratos obesos exercitados com os ratos obesos sedentários. Adicionalmente, Kolahdouzi et al. (2019) sugeriram que o treinamento aeróbio intervalado foi mais expressivo do que o treinamento contínuo em promover a polarização de macrófagos 2 no tecido adiposo subcutâneo e mesentérico de ratos obesos, reduzindo também a formação de estruturas em formato de coroa, mas demonstrando também que ambas as modalidades reduziram a razão de macrófagos M1/M2. Adicionalmente, Wang et al., (2017) que reportaram que protocolos aeróbios de HIIT e contínuo moderado também foram eficazes em reduzir os níveis de IL-6 de ratos obesos, demonstrando a importância da manipulação da intensidade no protocolo de treinamento para serem atingidas respostas fisiológicas específicas (Wang et al. 2017).

Protocolos de exercício resistido também foram eficazes em promover repercussões metabólicas favoráveis contra o efeito pró inflamatório. Guedes et al. (2020), que comparou o efeito de três protocolos de escada manipulando variáveis como o volume entre elas e encontrando que todos eles foram eficazes em reduzir igualmente os níveis de TNF- $\alpha$  em ratos obesos quando comparados ao grupo obeso sedentário. Effting et al. (2019) também encontrou efeitos benéficos do exercício resistido na diminuição de TNF- $\alpha$ , reportando adicionalmente o aumento nos níveis de IL-10 no tecido cardíaco de ratos obesos. Entre os tipos de protocolos citados anteriormente podemos incluir também os protocolos de natação, sendo demonstrado no estudo de Nogueira et al. (2020) que o exercício de natação com carga foi eficaz em reduzir os níveis de IL-6 no núcleo arqueado do hipotálamo de ratos obesos, além de provocar o aumento da expressão de IL-17 e diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$  em animais obesos quando comparados aos grupos sedentários, vale salientar que os resultados mais expressivos foram encontrados com as cargas de 50% do peso corporal, correspondendo a média intensidade, e 80% do peso corporal, correspondendo a intensidade máxima, demonstrando a importância da manipulação da intensidade do protocolo para atingir as repercussões metabólicas adequadas para estabelecer um quadro metabólico predominantemente anti-inflamatório.

Quando comparados os dois tipos de protocolo separadamente, Ziegler et al. (2019) demonstraram que os protocolos de atividade física foram eficazes em aumentar a expressão de PGC1- $\alpha$  quando comparados ao grupo sedentários, salientando que o protocolo de exercício *endurance* foi mais eficaz em prover esse efeito do que o resistido, promovendo repercussões metabólicas antioxidantes. Adicionalmente, Ziegler et al. (2019) mostraram que a polarização de M2 e nível de IL-10 foi maior nos grupos exercitados, demonstrando a importância da intervenção do exercício físico como ferramenta anti-inflamatória.

Protocolos de exercício físico combinado também são uma importante forma de intervenção contra os efeitos pró-inflamatórios provocados pela obesidade e sua consequente inflamação de baixo grau, sendo demonstrado no estudo de Ahn & Kim (2020) que realizaram a intervenção com protocolos de esteira e escada (3 dias/semana), por 12 semanas, que o exercício físico foi eficaz em aumentar os níveis de IL-7, IL-8, CXCR2 e VEGF no tecido muscular de ratos obesos exercitados quando comparados aos obesos sedentários, permitindo a predominante ação anti-inflamatórias dessas respectivas miocinas. Aparicio et al. (2016) também reportaram resultados benéficos do protocolo de exercício combinado (5 dias/semana) nos níveis de adiponectina, aumentando de 160 ng/mL para 186.3 ng/mL quando comparados ratos obesos exercitados com ratos obesos sedentários.

Protocolos aeróbios, resistidos ou combinados, realizados de forma voluntária ou sistematizados, em esteira ou tanque

de natação, sob diferentes intensidades são eficazes em produzir respostas metabólicas anti-inflamatórias. Esses exercícios atuam especialmente sobre a redução dos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 e aumento na polarização de macrófagos 2, IL-10 e adiponectina. Embora a expressão seja igualmente expressa frente a diferentes intensidades, o exercício intervalado de alta intensidade, parece promover maior expressão de marcadores anti-inflamatórios. No entanto, quando comparados os diferentes tipos de protocolos entre si, os exercícios aeróbicos parecem ser mais determinantes na redução de marcadores inflamatórios do que exercícios resistidos ou da combinação desses exercícios.

### **3.4 Vias de ação do exercício na melhoria do perfil lipídico.**

Diversos estudos reportaram efeitos benéficos no perfil lipídico provocados pela intervenção de alguma modalidade de exercício físico, como diminuição dos depósitos de gordura (Kolahdouzi et al. 2019; Golzar et al., 2019; Luo et al. 2020), redução de triglicerídeos (Kolahdouzi et al. 2019; Gálvez et al. 2019; DeVallance et al. 2019; Geng et al. 2019), diminuição do colesterol total (Aparicio et al. 2016; Luo et al. 2020; Kolahdouzi et al. 2019; Wang et al. 2017; Cheang et al. 2017), diminuição do colesterol não-HDL (Cheang et al. 2017), diminuição de colesterol LDL (Gálvez et al. 2019; Aparicio et al. 2016; Luo et al. 2020), aumento do colesterol HDL (Gálvez et al. 2019), diminuição do colesterol HDL (Aparicio et al. 2016), diminuição de ácidos graxos livres (Geng et al. 2019), diminuição de fosfolípidios (Aparicio et al. 2016), diminuição da lipoperoxidação (Effting et al. 2019), diminuição do índice de adiposidade (Wang et al. 2017; Lacerda et al. 2019; Kolahdouzi et al. 2019; Guedes et al. 2020; Golzar et al., 2019), diminuição da massa de gordura (Ziegler et al. 2019; Rocha-Rodrigues et al. 2017; Wang et al. 2017; Gehrke et al. 2019; Nogueira et al. 2020), diminuição da área de adipócitos (Rocha-Rodrigues et al. 2017; Rodrigues et al. 2019; Lacerda et al. 2019; Guedes et al. 2020; Ziegler et al. 2019; Luo et al. 2020; Wang et al. 2017), aumento da hipertrofia dos adipócitos (Liu et al. 2018) e diminuição da frequência de adipócitos (Rodrigues et al. 2019; Rocha-Rodrigues et al. 2017).

O estudo de Lacerda et al. (2019) demonstrou que o exercício físico foi eficaz em reduzir a adiposidade de roedores obesos treinados quando comparados a roedores obesos sedentários, além de não reduzir os níveis de triglicerídeos, ácidos graxos livres em roedores obesos e colesterol total em animais treinados independente da dieta. Entretanto quando foi analisado o efeito do protocolo de treinamento no tamanho dos adipócitos, os resultados demonstraram que o exercício físico aeróbico foi eficaz em reduzir o tamanho dos adipócitos independente da dieta, demonstrando também efeitos positivos na redução do teor de gordura, grau de esteatose e do tecido adiposo subcutâneo de roedores obesos. Todavia, o estudo de Geng et al. (2019), realizado em esteira (5 dias/semana), por 4 semanas, demonstrou que o exercício aeróbico exerceu efeitos positivos no metabolismo lipídico reduzindo os níveis séricos de triglicerídeos de 111.43 mg/dl para 98.26 mg/dl e ácidos graxos livres de 256.04  $\mu$ M para 180.95  $\mu$ M quando comparados ratos obesos exercitados com os obesos sedentários. Realizando a intervenção por meio do protocolo aeróbico, Cheang et al. (2017) também mostraram redução dos níveis de colesterol total de 127.8 para 112.2 e não-HDL de 74.8 para 55.5 de ratos diabéticos exercitados quando comparados aos sedentários, além de aumentar o fluxo laminar, fator preventivo contra a formação de placas ateroscleróticas. O estudo de Luo et al. (2020) também reportou resultados similares, avaliando o efeito do exercício excêntrico em esteira, em intensidade média (5 dias/semana), por 8 semanas, no perfil lipídico, concluindo que o exercício foi eficaz em reduzir o percentual de gordura, peso do depósito de gordura epididimal, o tamanho dos adipócitos, os níveis de Lipoproteína de Densidade Intermediária (LDL) e colesterol total quando comparados ratos obesos exercitados com obesos sedentários, mas sem também alterar significativamente os níveis de triglicerídeos e colesterol HDL. Rodrigues et al. (2019) demonstraram que o exercício aeróbico contínuo moderado em esteira (5 dias/semana, durante 8 semanas) reduziu de 16.11% para 9.16% a porcentagem de gordura, além de reduzir o índice de adiposidade de 2.60% para 1.65%, diminuir a frequência de adipócitos  $>1000 \mu\text{m}^2$  no tecido adiposo inguinal e de adipócitos  $>300 \mu\text{m}^2$  no tecido adiposo marrom de ratos treinados quando comparados ao grupo sedentário. Os resultados do estudo de

DeVallance et al. (2019) também mostraram que o exercício aeróbico reduziu os triglicerídeos de 124 mg/dl para 82 mg/dl em ratos Zucker obesos que treinaram 5 vezes por semana, por um período de 8 semanas, em intensidade de 70% da  $V_{\text{máx}}$ , adicionando o fato de que o exercício repercutiu de forma positiva também na indução de um fenótipo anti-inflamatório bege no tecido adiposo perivascular torácico com o aumento da expressão de Proteína Desacopladora-1 (UCP-1) em ratos exercitados obesos, corroborando com os resultados encontrados por Wang et al. (2017) anteriormente. Efeitos positivos nos níveis de triglicerídeos, colesterol HDL e LDL foram reportados por Gálvez et al. (2019), demonstrando que o exercício aeróbico realizado por ratos C57BL/6J obesos (3 vezes/semana) por um período de 8 semanas, foi eficaz em reduzir os níveis de triglicerídeos de 91.55 mg/dL para 80 mg/dL, assim como os níveis de colesterol LDL de 88.83 mg/dL para 38.5 mg/dL, consequentemente aumentando os níveis de colesterol HDL de 59.70 mg/dL para 75.25 quando comparados o grupo obeso que realizou exercício aeróbico regularmente com o grupo obeso sedentário. Por outro lado, Golzar et al. (2019) também encontraram efeitos benéficos do exercício aeróbico na redução do índice de adiposidade de 11.3% para 6.5% e depósitos de gordura, quando comparados os ratos obesos exercitados com os sedentários, porém não foram encontradas mudanças significativas nos níveis de triglicerídeos séricos e no tecido adiposo, colesterol total, colesterol LDL e HDL entre os grupos exercitados e sedentários. O estudo de Aparicio et al. (2016) também não constatou efeitos significativos nos níveis de triglicerídeos de ratos Zucker obesos, realizando protocolo de exercício físico combinado (5 dias/semana), porém encontraram resultados na redução de colesterol total de 223.6 mg/dL para 188.2 mg/dL, colesterol LDL de 57.7 mg/dL para 29.5 mg/dL, fosfolipídios de 365.1 mg/dL para 325.5 mg/dL e colesterol HDL de 71.3 mg/dL para 69.9 mg/dL, quando comparados ao grupo obeso sedentário.

Protocolos contendo exercício voluntário também podem ser utilizados para provocar efeitos benéficos no perfil lipídico, como foi demonstrado por Rocha-Rodrigues et al. (2017) que compararam o exercício aeróbico voluntário com o treinamento *endurance*, reportando que ambas as modalidades foram eficazes em reduzir de forma significativa a adiposidade visceral de 11.76% para 8.92% e 6.77% respectivamente, junto com a redução dos adipócitos de 5348.6  $\mu\text{m}^2$  para 3636  $\mu\text{m}^2$  e 2429  $\mu\text{m}^2$ , consequentemente fazendo com que aumentasse a porcentagem de adipócitos < 5000  $\mu\text{m}^2$  de 56.36% para 76.49% e 99.17% nos grupos obesos exercitados pelo protocolo voluntário e *endurance* quando comparados ao grupo obeso sedentário, sendo realizado também o efeito reverso com a diminuição da porcentagem de adipócitos  $\geq 5000\mu\text{m}^2$ , de 43.98% para 23.44% e 7.88%, demonstrando que o protocolo de exercício *endurance* realizou respostas mais significativas quando comparado ao protocolo de exercício voluntário. Gehrke et al. (2019) também verificaram efeitos benéficos do exercício físico voluntário na redução da porcentagem de gordura de 51.1% para 14% quando comparados ratos obesos exercitados com ratos obesos sedentários, adicionalmente reportando efeitos benéficos na melhora da homeostase de ácidos graxos e diminuição da lipogênese.

Quando comparadas diferentes modalidades de protocolo de exercício por Kolahdouzi et al. (2019), foi demonstrado que tanto o exercício aeróbico contínuo quanto o exercício intervalado exerceram efeitos positivos na redução do índice de adiposidade, reduzindo de 9.04% para 5.28% e 4.84% respectivamente, também reduzindo o colesterol total de 97.75  $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  para 74.50  $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  e 76.85  $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  respectivamente, e finalmente, reduziram a massa de gordura quando comparados aos ratos obesos sedentários, sendo reportado que ambas modalidades de exercício físico foram eficazes em reduzir o número total de adipócitos do tecido adiposo subcutâneo independente da dieta. Embora o exercício contínuo tenha realizado repercussões metabólicas favoráveis, o treinamento aeróbico intervalado foi mais eficaz em reduzir o tamanho dos adipócitos subcutâneos quando comparado ao outro protocolo de exercício, sendo mais expressivo no tecido adiposo subcutâneo do que no mesentérico, no entanto quando analisados os níveis de triglicerídeos e células imunes em ratos obesos, foi verificado que ambos os tipos de protocolo de exercício não exerceram efeitos significativos nesses indicadores em ratos obesos, mas somente em ratos com dieta padrão. O treinamento aeróbico contínuo moderado também foi avaliado por Wang et al. (2017), sendo

comparado seus efeitos com as repercussões causadas pelo HIIT em ratos ICR obesos (3 dias/semana), por 8 semanas, reportando uma diminuição significativa no índice de adiposidade, massa de gordura e tamanho dos adipócitos provocados principalmente pelo treinamento, além de aumentar a expressão de UCP-1 em até duas vezes quando comparado ao grupo controle, exercendo um efeito mais expressivo do que o protocolo aeróbico contínuo moderado. O mesmo estudo também demonstrou que os protocolos de exercício aeróbico contínuo moderado e HIIT foram igualmente eficazes em reduzir significativamente os níveis de triglicérides, respectivamente de 2.05 mmol/L para 1.23 mmol/L e 1.35 mmol/L quando comparados ao grupo obeso sedentário, sendo demonstrado também efeitos positivos na redução dos níveis de colesterol total, somente provocados pelo HIIT, reduzindo de 5.51 mmol/L para 3.78 mmol/L, reduzindo também os níveis de colesterol LDL de 1.36 mmol/L para 0.87 mmol/L quando comparados ao grupo obeso sedentário.

Nessa perspectiva, os exercícios resistidos também foram avaliados. O estudo de Ziegler et al. (2019) comparou os efeitos de protocolos de exercício aeróbico e protocolos de exercício resistido no tamanho dos adipócitos e massa de gordura epididimal em ratos adultos, os resultados encontrados mostraram que ambos os protocolos foram eficazes em reduzir esses indicadores quando comparados ao grupo sedentário, todavia o exercício aeróbico tendeu a exercer um efeito lipolítico mais expressivo do que o exercício resistido, reduzindo a massa de gordura epididimal de 592 mg para 397 mg, respectivamente reduzindo também a área dos adipócitos de 2892  $\mu\text{m}^2$  para 2266  $\mu\text{m}^2$  quando comparados os tecidos de ratos adultos exercitados com os sedentários. Reportando dados similares, o estudo de Nogueira et al. (2020) com protocolo de natação utilizando cargas de 50% do peso corporal e 80%, também provocou redução na adiposidade de 9.8% para 8.4% e 7.4% respectivamente, sendo uma importante alternativa para reduzir esse indicador. Guedes et al. (2020) e Effting et al. (2019) reportaram efeitos benéficos de protocolos de exercício resistido no perfil lipídico de ratos obesos. No estudo de Guedes et al. (2020) foi verificado que o exercício resistido praticado em diferentes volumes foi igualmente eficaz em reduzir indicadores como o tamanho dos adipócitos, adiposidade e índice de adiposidade quando comparados ao grupo obeso sedentário. Por outro lado, o estudo de Effting et al. (2019) reportou uma diminuição de lipoperoxidação nas células causadas pelo exercício resistido quando comparados ao grupo obeso sedentário, fator que diminui o estresse oxidativo e sua contribuição para o desenvolvimento de repercussões metabólicas desfavoráveis.

Protocolos de exercício em diferentes intensidades conseguiram provocar respostas fisiológicas favoráveis nos níveis de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicérides, adicionalmente reduzindo a área dos adipócitos e depósitos de gordura. No entanto, aparentemente protocolos que utilizaram intensidades altas e moderadas foram mais eficazes em reduzir esses indicadores, com destaque aos protocolos HIIT que foram mais eficazes em aumentar a expressão de UCP-1 no tecido adiposo do que as demais intensidades. Quando comparados os tipos de protocolo de exercício, foi verificada a predominância dos protocolos aeróbicos quando comparados aos protocolos resistidos e combinados, mas ficou explícito que a manipulação das variáveis do treinamento aparece como fator chave para as repercussões metabólicas desejadas serem atingidas.

#### **4. Considerações Finais**

Os resultados apresentados nesta revisão demonstraram que a manipulação das variáveis do exercício físico é fundamental para que as repostas metabólicas desejadas ocorram no perfil lipídico, glicídico e inflamatório nas situações de obesidade.

Dessa forma, exercícios aeróbicos se destacam frente a redução da resistência insulínica periférica, glicemia de jejum e aumento da captação de glicose quando comparada com as modalidades de exercício resistido e combinado, atenuando os efeitos pró-inflamatórios causados pela obesidade. Essas respostas são ainda mais significativas nos exercícios aeróbicos intervalados de alta intensidade, em que foi evidenciado redução do índice HOMA-IR e dos demais indicadores.

Nesse sentido, foi verificado que o exercício físico em todas as modalidades também reduziu de forma significativa os níveis dos marcadores pró-inflamatórios como TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 e aumentou a polarização de macrófagos 2, IL-10 e adiponectina. No entanto, mais uma vez a modalidade aeróbica possui predominância entre os diferentes tipos de protocolos para causar a redução da expressão de citocinas inflamatórias e aumentar a expressão de anti-inflamatórias, principalmente quando realizada de forma intervalada em alta intensidade.

Ainda, os protocolos aeróbicos de alta intensidade aparecem como uma importante forma de intervenção para o controle do perfil inflamatório, glicídico e do perfil lipídico. Principalmente por induzirem a expressão de UCP-1 no tecido adiposo quando comparada a intensidade moderada e baixa. Era esperado que o exercício físico de forma geral fosse eficaz em provocar respostas fisiológicas positivas nos níveis de colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total, triglicerídeos, depósitos de gordura e tamanho dos adipócitos. Essa hipótese foi confirmada nos resultados dessa revisão frente as diferentes intensidades e modalidades e, novamente o exercício aeróbico foi consolidado por possuir uma predominância em trazer resultados mais significativos quando comparado as outras modalidades de exercício físico.

Por fim, os estudos evidenciam a importância da manipulação das variáveis do treinamento como fator chave para atenuar as repercussões metabólicas negativas oriundas da obesidade. Destacamos aqui, que a modalidade aeróbica realizada de forma intervalada em alta intensidade que promoveu alterações mais significativas frente ao perfil glicídico, inflamatório e lipídico. No entanto, reforçamos que todas as modalidades de exercício físico foram eficazes em reduzir os efeitos nocivos causados pela obesidade e devem ser aplicadas de forma específica a cada contexto.

Futuros estudos devem ser realizados explorando ainda mais os protocolos disponíveis e as variáveis do treinamento, especialmente protocolos que possam ser realizados em média e alta intensidade, destacando a modalidade de exercício intervalado de alta intensidade (HIIT). No presente estudo, foi relatado que protocolos com predominância aeróbica foram mais eficazes em promover repercussões fisiológicas favoráveis no perfil lipídico, glicídico e inflamatório, dessa forma é importante estudar de forma mais específica a manipulação das variáveis do treinamento em protocolos resistidos e combinados, a fim de encontrar resultados que sejam mais expressivos nas variáveis analisadas, contribuindo dessa forma ainda mais com a literatura por meio dos dados coletados.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), ao Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicado ao Exercício (UFSCar), e a Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) pelo apoio à pesquisa.

## Referências

- Arad, A. D., Basile, A. J., Albu, J., & DiMenna, F. J. (2020). No Influence of Overweight/Obesity on Exercise Lipid Oxidation: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1614. <https://doi.org/10.3390/ijms21051614>
- Balda, C. A., & Pacheco-Silva, A. (1999). Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 45(2), 175-180. <https://doi.org/10.1590/S0104-42301999000200015>
- Bompa, T., & Haff, G. G. (2009). *Theory and Methodology of Training*, (5a ed.), Human Kinetics.
- Bray, G. A., & Bouchard, C. (2014). *Handbook of obesity – Epidemiology, Etiology, and Physiopathology*, (3a ed.), CRC Press.
- Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. (2016). Management of obesity. *Lancet (London, England)*, 387(10031), 1947–1956. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3)
- Brooks, G. A., & White, T. P. (1978). Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, 45(6), 1009–1015. <https://doi.org/10.1152/jappl.1978.45.6.1009>
- Ciolac, E. G., & Guimarães, G. V. (2004). Exercício físico e síndrome metabólica. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 10(4), 319-324. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922004000400009>

- Denadai, B. S., Ortiz, M. J., & Mello, M. T. (2004). Índices fisiológicos associados com “performance” aeróbia em corredores de “endurance”: efeitos da duração da prova. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 15(10), 401-404. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922004000500007>
- Fernandes, M. R., Lima, N. V., Rezende, K. S., Santos, I. C., Silva, I. S., & Guimarães, R. C. (2016). Animal models of obesity in rodents. An integrative review. *Acta cirurgica brasileira*, 31(12), 840-844. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020160120000010>
- Froy, O., & Garaulet, M. (2018). The Circadian Clock in White and Brown Adipose Tissue: Mechanistic, Endocrine, and Clinical Aspects. *Endocrine reviews*, 39(3), 261-273. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00193>
- González, N., Moreno-Villegas, Z., González-Bris, A., Egido, J., & Lorenzo, Ó. (2017). Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0528-4>
- Gonzalez-Gil, A. M., & Elizondo-Montemayor, L. (2020). The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*, 12(6), 1899. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>
- Hargreaves, M., & Spriet, L. L. (2018). Exercise Metabolism: Fuels for the Fire. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(8), a029744. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029744>
- Holst, J. J., Holland, W., Gromada, J., Lee, Y., Unger, R. H., Yan, H., Sloop, K. W., Kieffer, T. J., Damond, N., & Herrera, P. L. (2017). Insulin and Glucagon: Partners for Life. *Endocrinology*, 158(4), 696-701. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1748>
- Hruby, A., Manson, J. E., Qi, L., Malik, V. S., Rimm, E. B., Sun, Q., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2016). Determinants and Consequences of Obesity. *American journal of public health*, 106(9), 1656-1662. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303326>
- Hsu, C. S., Chang, S. T., Nfor, O. N., Lee, K. J., Lee, S. S., & Liaw, Y. P. (2019). Effects of Regular Aerobic Exercise and Resistance Training on High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Taiwanese Adults. *International journal of environmental research and public health*, 16(11), 2003. <https://doi.org/10.3390/ijerph16112003>
- Hunter, G. R., Fisher, G., Neumeier, W. H., Carter, S. J., & Plaisance, E. P. (2015). Exercise Training and Energy Expenditure following Weight Loss. *Medicine and science in sports and exercise*, 47(9), 1950-1957. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000622>
- Javeed, N., & Matveyenko, A. V. (2018). Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 33(2), 138-150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
- Khalafi, M., Mohebbi, H., Symonds, M. E., Karimi, P., Akbari, A., Tabari, E., Faridnia, M., & Moghaddami, K. (2020). The Impact of Moderate-Intensity Continuous or High-Intensity Interval Training on Adipogenesis and Browning of Subcutaneous Adipose Tissue in Obese Male Rats. *Nutrients*, 12(4), 925. <https://doi.org/10.3390/nu12040925>
- Linhares, R. S., Horta, B. L., Gigante, D. P., da Costa, J. S. D., & Olinto, M. T. A. (2012). Distribuição de obesidade geral e abdominal em adultos de uma cidade no Sul do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 28(3), 438-448. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000300004>
- Machado, U. F., Schaan, B. D., & Seraphim, P. M. (2006). Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 50(2), 177-189. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200004>
- Marques, C., Meireles, M., Norberto, S., Leite, J., Freitas, J., Pestana, D., Faria, A., & Calhau, C. (2015). High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte*, 5(1), 11-21. <https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1061723>
- Melo, A. B., Damiani, A., Coelho, P. M., de Assis, A., Nogueira, B. V., Guimarães Ferreira, L., Leite, R. D., Ribeiro Júnior, R. F., Lima-Leopoldo, A. P., & Leopoldo, A. S. (2020). Resistance training promotes reduction in Visceral Adiposity without improvements in Cardiomyocyte Contractility and Calcium handling in Obese Rats. *International journal of medical sciences*, 17(12), 1819-1832. <https://doi.org/10.7150/ijms.42612>
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto e Contexto – Enfermagem*, 17(4), 758-764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Mondal, S., & Mukhopadhyay, S. K. (2018). Effect of central obesity on lipid profile in healthy young adults. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth*, 11(2), 152-157. [https://doi.org/10.4103/MJDRDYPU.MJDRDYPU\\_140\\_17](https://doi.org/10.4103/MJDRDYPU.MJDRDYPU_140_17)
- Peake, J. M., Neubauer, O., Della Gatta, P. A., & Nosaka, K. (2017). Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 122(3), 559-570. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00971.2016>
- Perakakis, N., Triantafyllou, G. A., Fernández-Real, J. M., Huh, J. Y., Park, K. H., Seufert, J., & Mantzoros, C. S. (2017). Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(6), 324-337. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
- Pereira, L. O., Francischi, R. P., & Lancha Junior, A. H. (2003). Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. : hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 47(2), 111-127. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000200003>
- Prado, W. L., Lofrano, M. C., Oyama, L. M., & Dâmaso, A. R. (2009). Obesidade e Adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição do exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 15(5), 378-383. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922009000600012>
- Ritchie, H., & Roser, M. (2018). - "Causas da Morte". Publicado online em OurWorldInData.org. Recuperado de: '<https://ourworldindata.org/causes-of-death>'.
- Rueggsegger, G. N., & Booth, F. W. (2018). Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(7), a029694. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029694>

Silva, J. F., Correa, I. C., Diniz, T. F., Lima, P. M., Santos, R. L., Cortes, S. F., Coimbra, C. C., & Lemos, V. S. (2016). Obesity, Inflammation, and Exercise Training: Relative Contribution of iNOS and eNOS in the Modulation of Vascular Function in the Mouse Aorta. *Frontiers in physiology*, *7*, 386. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00386>

Siqueira, A. F. A., Abdalla, D. S. P., & Ferreira, S. R. G. (2006). LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, *50*(2), 334–343. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200020>

Spiegelman, B. M., & Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, *104*(4), 531–543. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00240-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00240-9)

Uranga, R. M., & Keller, J. N. (2019). The Complex Interactions Between Obesity, Metabolism and the Brain. *Frontiers in neuroscience*, *13*, 513. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00513>

Zobel, E. H., Hansen, T. W., Rossing, P., & von Scholten, B. J. (2016). Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. *Current obesity reports*, *5*(4), 449–455. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0233-8>