**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE**

**Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no
perfil metabólico e na composição corporal de mulheres adultas
eutróficas e saudáveis**

FABIANA BRAGA BENATTI

SÃO PAULO

2011

FABIANA BRAGA BENATTI

Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no perfil metabólico e na composição corporal de mulheres adultas eutróficas e saudáveis

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração:
Biodinâmica do Movimento Humano

Orientador: Prof. Dr.
Antonio Herbert Lancha Junior

SÃO PAULO

2011

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Junior, pelo constante incentivo e apoio ao longo da minha jornada acadêmica no Pós Graduação, e, principalmente, pela oportunidade e pela confiança depositada neste trabalho.

Aos meus pais, Juliano e Rita, por sempre terem sido um modelo de perseverança, união e honestidade, por serem a minha fortaleza, pelo amor e confiança incondicionais, por estarem presentes em todos os momentos, sejam eles de tristezas ou de alegrias e conquistas, acima de tudo me apoiando com muito amor.

Aos meus irmãos Fernanda e Bruno, por sempre estarem ao meu lado, por serem meus irmãos de sangue e de coração, por me apoiarem sempre e incondicionalmente e, acima de tudo, por conseguirmos manter essa união inabalável, que me dá muita força e confiança.

Ao Renê, meu companheiro maravilhoso, por todo o amor, carinho e paciência, por estar sempre ao meu lado, por ser capaz de me fazer sorrir com as coisas mais simples, de me amparar nas horas tristes e de angústia, e de me ajudar a manter meus “pés no chão”, sempre me incentivando e me ajudando em todos os momentos.

À Marina, que de colega de laboratório virou uma das minhas grandes amigas ao longo deste estudo. Eu te agradeço de coração por toda a paciência, todo o seu esforço, apoio e amizade.

Ao Eduardo Montag, profissional e pessoa incrível, pela confiança que tornou possível a realização deste trabalho, além de todo carinho, amizade e humor único, que fez das intermináveis cirurgias momentos muito divertidos.

Aos médicos e auxiliares que participaram do estudo, Fábio Saito, Alberto Okada, Alexandre Teruya e Michele, por todo o esforço, boa vontade e confiança

depositada. Em especial, à Carol Kitsis, profissional e pessoa fantástica, por toda a ajuda e amizade.

Aos membros do laboratório, meus amigos de coração. Por todo o apoio, ajuda, conselhos e pelos inesquecíveis momentos ao longo de todos esses anos, em especial ao Guilherme, Bruno, Desire, Dani, Hamilton, André, Aline, Daisy, Ana, Serena, Chris, Pati Campos, Humberto e Fernando, além dos novos membros que agora chegam. Em especial ao Vitor, pela ajuda e pela capacidade única de superar os momentos obscuros e as tentações mundanas e proporcionar intermináveis momentos de risada histérica no laboratório.

Ao amigos, família e primos, em especial aos meus cunhados Luciana e Sérgio e aos meus sogros Carmem e Geraldo, que moram no meu coração.

Ao Instituto Vita, ao Uno Hospital Dia e ao LACRE, pela parceria, em especial à Fernanda Lima e à Ana Lúcia.

Ao Miguel e ao Rodrigo Xavier, membros do Laboratório de Lípidos do ICB-USP, por toda a ajuda.

À Fapesp, pelo apoio financeiro.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação, Márcio e Ilza.

À Shirley, secretária do Departamento de Biodinâmica, e à Rosângela, por toda a ajuda e paciência.

Aos amigos da equipe de voleibol da EEFE-USP, pela amizade, por toda a torcida, e por muitos momentos divertidos durante esses anos.

A Deus, por tudo.

RESUMO

EFEITOS DA LIPOASPIRAÇÃO ACOMPANHADA DE TREINAMENTO FÍSICO NO PERFIL METABÓLICO E NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE MULHERES ADULTAS EUTRÓFICAS E SAUDÁVEIS

A lipoaspiração é a cirurgia estética mais comumente realizada pelas mulheres no mundo. Uma vez que o tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo, alguns autores sugeriram que a remoção cirúrgica do tecido adiposo subcutâneo (TAS) pudesse exercer efeitos importantes no perfil metabólico. Além disso, estudos experimentais observam ganho de gordura compensatório no tecido adiposo intacto em resposta à lipectomia. O exercício físico regular induz a inúmeras melhoras no perfil metabólico e na composição corporal, promovendo o aumento do gasto energético total e preservação da massa magra. Estudos sobre os efeitos integrados do exercício e da lipoaspiração em humanos são inexistentes na literatura. Desta forma, este estudo visou avaliar o efeito da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico sobre o perfil metabólico, a adiposidade e a distribuição de gordura corporal em mulheres adultas e eutróficas (20 a 35 anos; IMC: $23,8 \pm 2.2$ Kg/m²). Trinta e seis mulheres foram submetidas à cirurgia de lipoaspiração abdominal. Dois meses após a cirurgia, as voluntárias foram divididas em dois grupos: treinado (LT; n=18) e sedentário (LS; n=18). O treinamento físico consistiu de treinamento aeróbio e de força, 3x/semana, por 16 semanas. A metodologia empregada incluiu avaliação do peso corporal, composição corporal (pesagem hidrostática), distribuição da gordura abdominal (tomografia computadorizada), consumo alimentar (diário alimentar), perfil lipídico, concentração de citocinas anti e proinflamatórias, de adiponectina e de leptina antes (PRE), dois meses após a cirurgia (POS-2) e seis meses após a cirurgia (POS-6). A capacidade física (determinada pelo VO_{2max} , e por testes de repetição máxima para membros inferiores e superiores), a taxa metabólica de repouso (TMR) (calorimetria indireta), a determinação do diâmetro médio dos adipócitos e a expressão gênica dos fatores de transcrição para adipogênese, das citocinas anti e proinflamatórias, da leptina e da adiponectina no tecido adiposo subcutâneo abdominal e femoral foram avaliadas nos tempos PRE e POS-6. O consumo alimentar permaneceu inalterado ao longo do

estudo. Seis meses após a cirurgia, o grupo LS apresentou tendência ao retorno do peso e da massa gorda total aos valores basais, bem como aumento do tecido adiposo visceral (TAV) e queda da TMR. O grupo LT também apresentou queda da TMR, mas manteve os valores de peso corporal e de massa gorda diminuídos em resposta à cirurgia no POS-6 e apresentou aumento da massa magra e manutenção do TAV. Ambos os grupos apresentaram queda das concentrações de adiponectina e aumento do colesterol total, da LDL-colesterol e da razão LDL/Apolipoproteína B no POS-6. Por meio dos resultados, podemos concluir que a remoção do tecido adiposo abdominal subcutâneo (TAS) em sujeitos eutróficos parece desencadear mecanismos que favorecem a reposição e o crescimento compensatório de tecido adiposo, em especial na cavidade visceral, além de acarretar na diminuição das concentrações de adiponectina, sugerindo possíveis efeitos deletérios no risco cardiovascular em longo prazo. A prática de exercício físico após a cirurgia é de extrema importância para preservar os efeitos da cirurgia na composição corporal, prevenir contra o crescimento compensatório de gordura na cavidade visceral e atenuar seus possíveis efeitos deletérios no metabolismo em longo prazo.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF LIPOSUCTION AND EXERCISE TRAINING ON METABOLIC PROFILE AND BODY COMPOSITION IN ADULT NORMAL WEIGHT HEALTHY WOMEN.

Liposuction is the most commonly cosmetic surgery performed worldwide. Because adipose tissue is metabolically active, researchers have suggested that the surgical removal of fat through liposuction could beneficially affect the metabolic profile. In addition, in many species, when body fat is removed, it is recovered rapidly due to compensatory fat growth at intact depots. Regular exercise training benefits metabolic profile and body composition by increasing energy expenditure and preserving fat free mass. Studies about the associated effects of liposuction and physical exercise lack in the literature. Thus the aim of this study was to evaluate the effects of liposuction associated with exercise training on metabolic profile, adiposity and body fat distribution in adult normal weight women (20 to 35 years old, BMI: $23,8 \pm 2.2 \text{ Kg/m}^2$). Thirty-six women underwent a small-volume abdominal liposuction (mean fat aspirate supernatant: $1240.3 \pm 363.6 \text{ ml}$). Two months after surgery were randomly divided into two groups: trained (TR; n=18) and sedentary control (SC; n=18). The four-month exercise program consisted of aerobic plus resistance training, thrice a week. Body composition (hydrostatic weighing), body fat distribution (computer tomography), dietary intake (food records), lipid profile, plasmatic concentration of cytokine, adiponectin and leptin were assessed at baseline (PRE), two (POST-2) and six months after surgery (POST-6). Physical capacity (by $\text{VO}_{2\text{max}}$, one repetition maximum (1RM) bench and leg press), resting energy expenditure (TMR - indirect calorimetry), adipocyte size and gene expression of adipogenesis transcription factors, leptin, adiponectin and cytokine were assessed at PRE and POST-6. Dietary intake was unchanged throughout the study. Six months after surgery, LS group showed increased visceral adipose tissue (TAV), decreased TMR and a tendency to return body weight and fat to baseline values. LT group also showed decreased TMR, but sustained liposuction-induced decreased body weight and fat, increased fat free mass and preserved TAV at POST-6. Both groups showed decreased levels of adiponectin and increased levels of total cholesterol, LDL-

cholesterol and LDL/ApoB ratio at POST-6. In conclusion, abdominal subcutaneous fat removal in normal weight subjects triggers a compensatory increase of fat, specially towards the visceral cavity, and lowers adiponectin levels, which could enhance long-term cardiovascular risk. Additionally, exercise training plays a very important role in preserving against the compensatory increase of visceral fat and attenuating possible long-term deleterious effects.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Seqüências de primers para o RT-PCR	57
Tabela 2 - Características dos grupos	61
Tabela 3 - Características da cirurgia de lipoaspiração quanto ao volume aspirado.	62
Tabela 4 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no consumo alimentar	63
Tabela 5 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na capacidade aeróbia	64
Tabela 6 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na força muscular	65
Tabela 7 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico na composição corporal	66
Tabela 8 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico no perfil lipídico	71
Tabela 9 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico nos índices de sensibilidade à insulina e tolerância à glicose	73
Tabela 10 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico nas concentrações de leptina e adiponectina	75
Tabela 11 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico nas concentrações de IL-6, TNF- α e IL-10	78
Tabela 12 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico na taxa metabólica de repouso em valor absoluto e relativizada pelo peso corporal e massa magra.....	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho experimental.....	44
Figura 2 - Fluxograma de sujeitos do estudo	60
Figura 3 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na composição corporal.....	68
Figura 4 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na distribuição de gordura corporal	69
Figura 5 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no tecido adiposo abdominal visceral (TAV).....	70
Figura 6 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no perfil lipídico	72
Figura 7 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no teste oral de tolerância à glicose (média e erro padrão)	74
Figura 8 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico nas concentrações de leptina e adiponectina	76
Figura 9 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na concentração de leptina absoluta (A) e relativa pela massa gorda (B)	77
Figura 10 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na expressão gênica de adiponectina e de leptina no tecido adiposo	79
Figura 11 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na expressão gênica de IL-10 e de TNF- α no tecido adiposo no tecido adiposo.....	80
Figura 12 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na expressão gênica dos fatores de transcrição da adipogênese, da lipoproteína lipase (LPL) e da lipase hormônio sensível (HSL)	81
Figura 13 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no diâmetro dos adipócitos do tecido adiposo subcutâneo abdominal (A) e femoral (B).....	83
Figura 14 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na distribuição dos adipócitos de acordo com seu diâmetro no tecido adiposo	84

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 TECIDO ADIPOSEO	15
2.1.1 <i>Metabolismo</i>	15
2.1.2 <i>Adipocinas</i>	17
2.1.3 <i>Tecido adiposo visceral (TAV) e Tecido adiposo subcutâneo (TAS)</i>	22
2.2 LIPOASPIRAÇÃO	24
2.2.1 <i>Efeitos no metabolismo</i>	25
2.2.2 <i>Efeitos na adiposidade e na distribuição de gordura corporal</i>	28
2.3 EXERCÍCIO FÍSICO.....	31
2.3.1 <i>Metabolismo</i>	31
2.3.2 <i>Sensibilidade à insulina e adipocinas</i>	32
2.3.3 <i>Lipoproteínas</i>	35
2.3.4 <i>Efeito anti-inflamatório do exercício</i>	36
2.3.5 <i>Distribuição da gordura corporal</i>	39
3. JUSTIFICATIVA	41
4. OBJETIVOS	42
4.1 OBJETIVO GERAL	42
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
5. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	43
5.1 PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	43
5.2 COMITÊ DE ÉTICA	44
5.3 SELEÇÃO DOS SUJEITOS.....	44
5.4 LIPOASPIRAÇÃO	46
5.5 TREINAMENTO FÍSICO	46
5.6 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FÍSICA	47
5.6.1 <i>Teste ergoespiométrico</i>	47
5.6.2 <i>Avaliação da força muscular (Teste de 1RM)</i>	49
5.7 COLETA SANGÜÍNEA.....	50
5.8 CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA, ADIPONECTINA, IL-6, TNF-A E IL-10.....	51
5.9 SENSIBILIDADE À INSULINA – TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE (OGTT)	51
5.10 PERFIL LIPÍDICO	52
5.10.1 <i>Colesterol total e frações</i>	52
5.10.2 <i>Triglicerídeos</i>	52

5.10.3 Apolipoproteínas A1 e B.....	52
5.11 COMPOSIÇÃO CORPORAL	53
5.11.1 Peso e altura	53
5.11.2 Adiposidade	53
5.11.3 Distribuição de gordura corporal.....	53
5.12 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL.....	54
5.13 BIÓPSIA DO TECIDO ADIPOSEO SUBCUTÂNEO	55
5.13.1 Expressão gênica de leptina, adiponectina, IL-6, IL-10, TNF- α , PPAR γ , C/EBP α , SREBP-1c, lipoproteína lipase (LPL), lipase hormônio sensível (HSL) pelo método RT-PCR	56
5.14 TAXA METABÓLICA DE REPOUSO	57
5.15 DETERMINAÇÃO DA ÁREA DOS ADIPÓCITOS	58
5.16 TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	59
6. RESULTADOS	60
6.1 PARTICIPANTES	60
6.2 CIRURGIA DE LIPOASPIRAÇÃO	62
6.3 CONSUMO ALIMENTAR.....	62
6.4 APTIDÃO FÍSICA.....	64
6.4.1 Condicionamento aeróbio.....	64
6.4.2 Força muscular	65
6.5 COMPOSIÇÃO CORPORAL	66
6.6 PERFIL LIPÍDICO	71
6.7 TOLERÂNCIA À GLICOSE E SENSIBILIDADE À INSULINA	72
6.8 ADIPOCINAS	75
6.9 CITOCINAS.....	78
6.10 EXPRESSÃO GÊNICA DAS ADIPOCINAS, CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E MARCADORES DE ADIPOGÊNESE E DO METABOLISMO LIPÍDICO.	78
6.11 TAMANHO DOS ADIPÓCITOS	82
6.12 TAXA METABÓLICA DE REPOUSO	85
7. DISCUSSÃO	86
8. CONCLUSÃO.....	106
REFERÊNCIAS	107

1. INTRODUÇÃO

A idéia de remover o excesso de gordura em regiões do corpo não é recente. Em 1921, Charles Dujarrier, na França, tentou remover gordura subcutânea da panturrilha e do joelho de uma dançarina utilizando uma cureta uterina, tendo como resultado desastroso a amputação da sua perna. Ao longo dos anos seguintes, outros médicos e cientistas desenvolveram diferentes técnicas de remoção de tecido adiposo, entretanto, todas elas resultavam em indesejáveis hematomas ou cicatrizes (FLYNN et al, 2000).

O campo da lipoaspiração ou lipoplastia moderna foi iniciado em 1974, com a técnica e instrumentos utilizados pelos italianos Arpad e Giuliano Fischer, que resultavam em menores hematomas e cicatrizes. Já em 1979, Illouz e Fournier, em Paris, refinaram a técnica dos Fischer, e popularizaram a lipoaspiração em todo o mundo (FLYNN et al, 2000). Até então, a lipoaspiração era considerada como um método cirúrgico para modelar e esculpir o corpo e era realizada pelo método “seco”, sem nenhuma infiltração líquida, provocando sangramento intenso, com possíveis complicações pós-operatórias de alta gravidade, como hematomas, infecções, embolia gordurosa, trombose e perfurações (UTIYAMA et al, 2003). Já na década de 80, mais precisamente em 1987, Jeffrey Klein desenvolveu a técnica tumescente, que resultava em menor perda de sangue durante a cirurgia, o que possibilitou a realização de cirurgias de lipoaspiração de forma mais segura (FLYNN et al, 2000).

Esta inovação revolucionou o campo da lipoaspiração, permitindo que maiores quantidades de tecido adiposo pudessem ser removidas com maior segurança. Tal inovação, aliada às evidências de que o tecido adiposo é metabolicamente ativo, fez com que pesquisadores sugerissem que a lipoaspiração pudesse alterar o perfil metabólico pela perda imediata de gordura corporal, podendo assim ser utilizada no tratamento da obesidade e suas comorbidades (D’ANDREA et al, 2005). Entretanto, apenas o tecido adiposo subcutâneo (TAS), que parece exercer função protetora no metabolismo (PEREZ, 2007), é removido durante a cirurgia de lipoaspiração. Já o tecido adiposo visceral (TAV), depósito mais correlacionado ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (IBRAHIM, 2010), permanece intacto, levando ao aumento imediato da proporção de TAV em relação ao TAS. Segundo

Matarasso et al (1998), este aumento poderia levar a um quadro de resistência à insulina e seqüelas associadas, colocando em questionamento a segurança metabólica da aspiração de grandes volumes de gordura subcutânea.

Os efeitos benéficos do exercício físico, sobretudo do exercício aeróbio, já estão bem estabelecidos na literatura. Evidências de estudos epidemiológicos e experimentais têm demonstrado que o exercício físico regular protege contra o desenvolvimento e a progressão de inúmeras doenças crônicas (tais como doenças coronarianas, hipertensão, obesidade, diabetes tipo 2, entre outras) (HANSEN et al, 2007). Além disso, o treinamento físico influencia de maneira positiva a composição corporal, preservando ou aumentando a massa magra e estimulando a perda de massa gorda (VORTRUBA et al, 2000), além de exercer efeitos no balanço inflamatório (ESPOSITO et al, 2006; FISCHER et al, 2004), na sensibilidade à insulina (PEREIRA; LANCHETA JR, 2004) e no perfil lipídico (DURSTINE et al, 2001).

Desta forma, a cirurgia de lipoaspiração e o exercício físico parecem exercer efeitos em órgãos e tecidos similares, o que sugere uma possível interação entre essas duas estratégias para perda de gordura corporal e efeitos no metabolismo. Entretanto, existe uma importante diferença entre os dois métodos: enquanto a cirurgia de lipoaspiração leva à diminuição exclusiva do TAS, o exercício físico regular estimula a mobilização lipídica no TAS, mas também no TAV. Assumindo que a hipótese de Matarasso et al (1998) esteja correta, ou seja, que o aumento imediato da proporção TAV/TAS induzida pela lipoaspiração possa ser prejudicial ao metabolismo, o treinamento físico poderia ser uma estratégia importante para atenuar ou bloquear estes possíveis efeitos devido aos seus efeitos redutores no TAV (HANSEN et al, 2007; NICKLAS, 1997). Entretanto, a maioria dos estudos não relata qualquer alteração (DAVIS et al, 2006; KLEIN et al, 2004; MARTINEZ-ABUNDIS et al, 2007; MOHAMMED et al 2008; ROBLES-CERVANTES et al, 2004) ou relata ainda melhora em um ou mais fatores de risco cardiovascular (BUSETTO et al, 2008; D'ANDREA et al, 2005; GIESE et al, 2001; GIUGLIANO et al 2004; GONZALEZ-ORTIZ et al, 2002; YBARRA et al, 2008). Neste sentido, o treinamento físico poderia ainda exercer efeitos aditivos ou sinérgicos aos efeitos da lipoaspiração no metabolismo. É importante salientar, entretanto, que a grande maioria destes estudos foi realizada em pacientes obesos após a aspiração de grandes volumes de gordura subcutânea.

Estudos experimentais sugerem ainda a ocorrência de recuperação da gordura corporal removida cirurgicamente em um período de semanas a meses (BUENO et al, 2005 ; HARRIS et al, 2002 ; HAUSMAN et al, 2004 ; MAUER et al, 2001; WEBER et al, 2000). De acordo com a “teoria lipostática” proposta por Kennedy (1950), a diminuição imediata de gordura corporal causada pela cirurgia de lipoaspiração poderia desencadear mecanismos de feedback que favoreceriam a recuperação da gordura corporal pela diminuição do gasto energético e/ou pelo aumento do consumo alimentar (MAUER et al, 2001). A atividade física regular aumenta o gasto energético total, além de influenciar de maneira positiva a composição corporal, preservando ou aumentando a massa magra e estimulando a perda de massa gorda (VORTRUBA et al, 2000). Desta forma, o treinamento físico poderia atenuar ou ainda bloquear o crescimento compensatório ou a reposição de gordura corporal após a lipoaspiração. Resultados de um estudo experimental realizado mostraram que a prática de exercício físico aeróbio por seis semanas atenuou o aumento da taxa de lipogênese e a reposição de tecido adiposo observados nos animais que permaneceram sedentários após a lipectomia (HABITANTE et al, 2010).

A lipoaspiração é a cirurgia estética mais comumente realizada, representando aproximadamente 50% de todas as cirurgias plásticas realizadas no Brasil. A grande maioria dos estudos que avaliam os efeitos da lipoaspiração no metabolismo é realizada em pacientes obesos. São pouquíssimos os estudos que avaliam mulheres eutróficas ou com sobrepeso, população que mais se submete a este tipo de cirurgia (DAVIS et al, 2006). Além disso, são inexistentes os estudos em humanos que avaliam os efeitos do exercício físico em conjunto com a lipoaspiração nas variáveis metabólicas e na composição corporal.

Desta forma, torna-se importante verificar se o exercício físico realizado de forma crônica poderia amenizar a possível reposição do tecido adiposo aspirado ou dos tecidos adiposos intactos, bloquear ou reverter os possíveis efeitos maléficos ao metabolismo ou ainda ter um efeito aditivo aos possíveis efeitos benéficos ao metabolismo causados pela lipoaspiração em humanos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TECIDO ADIPOSEO

2.1.1 Metabolismo

O adipócito é uma célula ímpar, uma vez que as gotículas lipídicas ocupam cerca de 95% do seu corpo celular total (FONSECA-ALANIZ et al, 2007). Quando o consumo energético é abundante, o excesso de triacilglicerol (TAG) é armazenado nos adipócitos para ser posteriormente mobilizado em períodos de déficit energético. O TAG pode ser incorporado através da captação de ácidos graxos contidos em lipoproteínas circulantes (quilomícrons e lipoproteínas de muito baixa densidade – VLDL), ou pode ser sintetizado pelo adipócito em um processo chamado de lipogênese (TRUJILLO; SHERER, 2006). Em períodos de déficit energético, o TAG armazenado é mobilizado em um processo chamado de lipólise, resultando na liberação de ácidos graxos livres (AGL) na corrente sanguínea. Estes AGL podem ser captados por outros tecidos, oxidados pela mitocôndria através da beta-oxidação e utilizados como substrato para produção de energia, ou ainda recaptados pelo tecido adiposo e novamente armazenados como TAG no adipócito (FONSECA-ALANIZ et al, 2007).

A expansão do tecido adiposo em resposta ao ganho de peso parece ocorrer primeiramente em função da hipertrofia do adipócito (GREGOIRE, 2001). De fato, a capacidade de armazenamento de TAG é impressionante, pois as células adiposas podem variar entre 25-200 μm de diâmetro (NICKLAS, 1997). Entretanto, o constante aumento da necessidade de armazenamento de TAG parece demandar o recrutamento e a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, em um processo chamado de adipogênese, que consiste na hiperplasia dos adipócitos (TRUJILLO & SCHERER, 2006).

Resumidamente, a adipogênese é o processo de diferenciação de pré-adipócitos não diferenciados em adipócitos maduros (GREGOIRE, 2001; LEFTEROVA; LAZAR, 2009). Este processo ocorre em diversos estágios e pode ser descrito como uma cascata de expressão gênica regulada por um grupo de fatores de transcrição (CAMP et al, 2002; MACDOUGALD; MANDRUP, 2002). Duas famílias de fatores de transcrição parecem ser determinantes para diferenciação terminal de adipócitos: família dos receptores gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR γ) e das proteínas ligantes ao amplificador CCAATT (C/EBPs) (CAMP et al, 2002; LEFTEROVA; LAZAR, 2009).

O estágio inicial do processo de diferenciação em resposta a sinais estimuladores é a indução da expressão de C/EBP β e C/EBP δ (CAMP et al, 2002; MACDOUGALD; MANDRUP, 2002). Estes fatores de transcrição ativam o estágio subsequente do processo de diferenciação, que inclui o estímulo dos mais importantes fatores de transcrição adipogênicos: C/EBP α e PPAR γ . C/EBP α e PPAR γ induzem então sua própria expressão, agindo sinergicamente para gerar adipócitos completamente diferenciados e sensíveis à ação da insulina (CAMP et al, 2002). O estímulo destes dois fatores de transcrição leva ao estágio terminal de diferenciação, quando há indução da transcrição de genes alvo, tais como FATCD/36 (transportador de ácido graxo), aP2 (proteína ligadora de ácido graxo), LPL (lipoproteína lipase), GLUT4 (transportador de glicose) e adiponectina (MACDOUGALD; MANDRUP, 2002), que levam ao subsequente aumento dos níveis protéicos de enzimas, receptores e transportadores envolvidos na lipogênese, lipólise, captação de glicose mediada pela insulina e de adipocinas (GREGOIRE, 2001).

O PPAR γ é o principal regulador da adipogênese. Sua ativação através de ligantes endógenos ou exógenos leva à dimerização com o receptor de retinóide X (RXR). Este heterodímero se liga ao DNA, levando à indução da transcrição dos genes alvo (CAMP et al, 2002). Metabólitos lipídicos como eicosanóides e ácidos graxos insaturados parecem ser ligantes endógenos, embora sua importância fisiológica ainda não seja clara (LEFTEROVA; LAZAR, 2009). As tiazolidinedionas, medicamentos utilizados no tratamento do diabetes, são importantes e potentes ligantes sintéticos exógenos, bastante utilizados no estudo da função do PPAR γ durante a adipogênese (GREGOIRE, 2001). É importante enfatizar que embora o PPAR γ seja essencial e suficiente para a indução da expressão de diversos genes e

proteínas que levam à formação do adipócito maduro e funcional, o C/EBP α é necessário para conferir a sensibilidade à insulina ao adipócito (MACDOUGALD; MANDRUP, 2002; LEFTEROVA; LAZAR, 2009).

Fatores adicionais emergentes também parecem ter papel importante no processo da adipogênese e da expressão do PPAR γ . Os fatores de transcrição ADD1/SREBP1, diversos membros da família de fatores de transcrição Krupel-Like (KLFs) e a proteína STAT 5 parecem promover a diferenciação de pré-adipócitos e a expressão do PPAR γ , enquanto as proteínas ligadoras de GATA 2 e 3 e proteínas Wnt (especificamente Wnt10b e 5a) parecem inibem a diferenciação (GREGOIRE, 2001; LEFTEROVA; LAZAR, 2009; RANGWALA; LAZAR, 2000).

Os processos de adipogênese, lipogênese e lipólise são regulados por nutrientes e sinais neuro-humorais em resposta às necessidades energéticas do indivíduo (FONSECA-ALANIZ et al, 2007), mantendo, portanto, a homeostase energética. A insulina é o principal hormônio estimulador da lipogênese e da adipogênese e inibidor da lipólise. Por outro lado, as catecolaminas são os mais potentes hormônios estimuladores da lipólise em humanos (WAJCHENBERG, 2000), embora o glucagon, hormônio de crescimento e hormônios da tireóide também a estimulem (FONSECA-ALANIZ et al, 2007).

2.1.2 Adipocinas

O adipócito é visto tradicionalmente como uma célula primariamente envolvida no armazenamento energético. Entretanto, os 5% da sua massa celular não composta por lipídios possui uma incrível capacidade secretora, sintetizando e secretando diversos fatores autócrinos, parácrinos e endócrinos, chamados de adipocinas (KERSHAW; FLIER, 2004; TRUJILLO; SCHERER, 2006). Algumas dessas adipocinas parecem não ser produzidas pelo adipócito propriamente dito, mas pelos macrófagos infiltrados no tecido adiposo (NICKLAS, 1997). Desta forma, o tecido adiposo se comunica constantemente com diversos órgãos, incluindo o sistema nervoso central (SNC) (KERSHAW; FLIER, 2004). Através deste sistema dinâmico de sinalização, o tecido adiposo e as adipocinas participam de processos biológicos importantes como o consumo e o balanço energético, metabolismo de nutrientes e sistema imune (ESPOSITO et al, 2006; KERSHAW; FLIER, 2004; TRAYHURN; BEATTIE, 2001). As adipocinas leptina, adiponectina, TNF- α , IL-6 e IL-

10, apresentam papel fundamental no metabolismo energético, na sensibilidade à insulina e no balanço inflamatório, e serão discutidas a seguir (CARVALHO et al, 2006).

2.1.2.1 Leptina

Um dos produtos do gene *ob* é a leptina, conhecida como o “hormônio da saciedade”. Existe alta correlação entre a expressão e as concentrações plasmáticas de leptina e a massa de tecido adiposo e porcentagem de gordura corporal (KOERNER et al, 2005, MARGETIC et al, 2002). Desta forma, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, mais leptina é produzida e liberada na circulação (ZHANG et al, 2005).

Os efeitos centrais da leptina sobre o controle do consumo alimentar e no gasto energético são mediados no hipotálamo. A leptina age nos neurônios hipotalâmicos, inibindo o consumo alimentar e aumentando o gasto energético e a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) (NISWENDER et al, 2004). Evidências apontam ainda para um importante papel periférico da leptina. Além de estimular o SNS, a leptina parece piorar a ação da insulina e aumentar a secreção de TNF- α no tecido adiposo, ações que levam ao aumento da lipólise (MARGETIC et al, 2002; ZHANG et al, 2005). Já no músculo esquelético, a leptina parece aumentar a ação e a sensibilidade à insulina devido ao aumento da oxidação de glicose e de ácidos graxos (AG) pela ativação da AMPK (proteína quinase ativada pelo AMP) (MARGETIC et al, 2002; YILDIZ; HAZNEDAROGLU, 2006).

A expressão gênica da leptina é maior no tecido adiposo subcutâneo do que no tecido adiposo visceral, possivelmente em função do maior tamanho dos adipócitos subcutâneos. Conforme o tamanho dos adipócitos aumenta, a expressão gênica da leptina também é aumentada (MARGETIC et al, 2002; WAJCHENBERG, 2000). Outros fatores também regulam a expressão, síntese e secreção da leptina: insulina, glicose, glicocorticóides e TNF- α parecem estimular a secreção de leptina enquanto a estimulação simpática e adrenérgica, o hormônio de crescimento (GH), hormônios tireoidianos, androgênios e a melatonina parecem reduzir seus níveis (FONSECA-ALANIZ et al, 2007; KOERNER et al, 2005). Considine et al (1996) relataram que a perda ou ganho de peso corporal parecem provocar, respectivamente, a diminuição

e o aumento das concentrações de leptina. Alterações mais sutis no balanço energético também produzem efeitos profundos na sua expressão. Assim, a leptina não funciona apenas como um “adipostato”, sinalizando ao cérebro sobre a situação dos depósitos de energia do corpo, mas também como um sensor do balanço energético (MEIER; GRESSNER, 2004).

2.1.2.2 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína plasmática de aproximadamente 30 KDa, essencialmente produzida pelo tecido adiposo (TRUJILLO; SCHERER, 2006). Segundo Carvalho et al (2006), a concentração de adiponectina está negativamente correlacionada com a porcentagem de gordura corporal e com fatores de risco cardiovascular associados à obesidade, incluindo pressão arterial sistólica e diastólica, insulinemia de jejum, colesterol total, triglicérides e LDL-colesterol. Ainda, as concentrações plasmáticas de adiponectina estão reduzidas na obesidade e em estados de resistência à insulina e diabetes e parecem aumentar após a perda de peso e gordura corporal em indivíduos obesos (MEIER; GRESSNER, 2004).

Seus efeitos metabólicos incluem a diminuição da síntese de lipídios e de glicose pelo fígado, causando diminuição das concentrações de glicose e TAG na corrente sangüínea. Além disso, a adiponectina também parece exercer seus efeitos no músculo esquelético e no tecido adiposo através da AMPK, levando ao aumento da oxidação de TAG no músculo e no tecido adiposo e da captação de glicose (TRUJILLO; SCHERER, 2006; MEIER; GRESSNER, 2004). Desta forma, o aumento da concentração de adiponectina está associado ao aumento da sensibilidade à insulina, melhora da inflamação e melhora do perfil lipídico (CARVALHO et al, 2006).

Adicionalmente, a adiponectina exerce efeitos anti-inflamatórios e antiaterogênicos, reduzindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e proteína C-reativa e bloqueando a ativação do fator nuclear κ B (NF κ B) (TRUJILLO; SCHERER, 2006), que leva ao aumento da vasodilatação e inibição da adesão de monócitos ao endotélio vascular. Além disso, a adiponectina parece inibir a formação de placas de ateroma pela inibição da formação de células espumosas (*foam cells*). A ocorrência destes mecanismos inibidos pela adiponectina é essencial para o desenvolvimento de doenças vasculares (FONSECA-ALANIZ et al, 2007).

2.1.2.3 Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Interleucina -6 (IL-6) e Interleucina-10 (IL-10)

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória e imunomoduladora, produzida por diferentes tipos celulares. A principal síntese e secreção de TNF- α ocorre em células do sistema imune (monócitos, macrófagos e linfócitos), mas também ocorre em células tumorais, células musculares lisas, fibroblastos e, em menor proporção, em adipócitos (BASTARD et al, 2006; JUGE-AUBRY, 2005). A correlação entre TNF- α plasmático e a adiposidade é relativamente fraca, sugerindo que o TNF- α produzido pelo tecido adiposo aja primariamente de forma parácrina e autócrina (COPPACK, 2001; WAJCHENBERG, 2000). Entretanto, suas concentrações estão elevadas na obesidade e diminuem após perda de peso e gordura corporal (BASTARD et al, 2006; WAJCHENBERG, 2000). Bastard et al (2006) sugeriram que outros mecanismos como aumento da leptinemia e de outras citocinas possam induzir a secreção de TNF- α por outros tipos de células, tais como macrófagos.

O TNF- α é um importante indutor de resistência à insulina no fígado, tecido adiposo e músculo esquelético (BASTARD et al, 2006). O TNF- α prejudica a ação da insulina no tecido adiposo ao suprimir a sinalização insulínica e a translocação de GLUT-4 para a membrana, (TRUJILLO; SCHERER, 2006), além de diminuir a concentração de adiponectina e aumentar a concentração de outras citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 e leptina (COPPACK, 2001). O TNF- α ainda inibe a lipogênese e a adipogênese e aumenta a lipólise, aumentando a liberação de AGL na circulação, o que também leva à piora da atividade da insulina (JUGE-AUBRY, 2005). Foi demonstrado *in vitro* que o TNF- α é um importante fator na regulação do número de adipócitos, inibindo a diferenciação de pré-adipócitos e promovendo a desdiferenciação ou ainda induzindo a apoptose de adipócitos ou pré-adipócitos existentes (COPPACK, 2001). Alguns autores sugeriram que a produção de TNF- α pelo tecido adiposo poderia ser um regulador local do tamanho do adipócito e que sua superprodução em adipócitos de indivíduos obesos poderia ser um mecanismo homeostático para limitar ainda maiores aumentos do seu tamanho (WAJCHENBERG, 2000). Levando todas essas informações em consideração,

podemos concluir que o TNF- α tem como ações a indução da resistência à insulina, o aumento da mobilização lipídica e a favorecimento do estado pró-inflamatório.

A IL-6 também é produzida por diversos tipos celulares como monócitos, fibroblastos e células endoteliais (BASTARD et al, 2006). Entretanto, diferentemente do TNF- α , as concentrações de IL-6 são proporcionais à massa adiposa e aumentadas na obesidade, sugerindo que o tecido adiposo seja uma importante fonte secretora de IL-6 na ausência de inflamação aguda (BASTARD et al, 2006; WAJCHENBERG, 2000). De fato, os adipócitos contribuem para aproximadamente 35% dos níveis circulantes de IL-6 (ESPOSITO et al, 2006). A síntese de IL-6 é estimulada pelo TNF- α e essas duas citocinas são similares em muitos dos seus efeitos. Ambas são citocinas imunomoduladoras e pró-inflamatórias que estimulam a mobilização lipídica e a resistência à insulina (BASTARD et al, 2006; COPPACK, 2001). Além disso, a IL-6 pode diminuir ainda mais a sensibilidade à insulina ao reduzir a secreção de adiponectina (ESPOSITO et al, 2006). A IL-6 parece, entretanto, ter um papel mais sistêmico, ao induzir a secreção de proteína C-reativa pelo fígado e exercer efeitos anorexígenos no hipotálamo, de forma similar a leptina (COPPACK, 2001). Concentrações elevadas de IL-6 e proteína C-reativa predizem o desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares (BASTARD et al, 2006; GREENBERG; OBIN, 2006).

A IL-10 é uma potente citocina anti-inflamatória também produzida por diversos tipos celulares, incluindo monócitos, macrófagos e linfócitos (JUGE-AUBRY, 2005). A IL-10 é um potente inibidor da produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas envolvidas no estabelecimento do estado de inflamação. Suas atividades anti-inflamatórias se baseiam primariamente na inibição da síntese de IL-1 e TNF- α por diferentes células, e na estimulação da expressão de antagonistas naturais às citocinas pró-inflamatórias (IL-1RA e receptor solúvel de TNF- α), aumentando assim a síntese de moléculas anti-inflamatórias (MOORE et al, 2001). A IL-10 é também expressa e secretada pelo tecido adiposo e suas concentrações estão elevadas em indivíduos obesos (JUGE-AUBRY, 2005) e durante um estado agudo de inflamação (COPPACK, 2001), sugerindo que a IL-10 aja como um mecanismo de *feedback* negativo em resposta ao excesso de citocinas pró-inflamatórias (DAFTARIAN et al, 1996; LIRA et al 2009), possivelmente na tentativa de atenuar seus efeitos deletérios (JUGE-AUBRY, 2005).

2.1.3 Tecido adiposo visceral (TAV) e Tecido adiposo subcutâneo (TAS)

Existem dois principais depósitos de tecido adiposo no corpo que diferem em localização anatômica e função metabólica: tecido adiposo subcutâneo (TAS) e tecido adiposo visceral (TAV).

A expressão de adipocinas no tecido adiposo varia de acordo com o seu tamanho, aumentando proporcionalmente ao aumento do volume das células adiposas, e de acordo com os diferentes compartimentos deste tecido (BASTARD et al, 2006; COPPACK, 2001; FONSECA-ALANIZ et al, 2007; JUGE-AUBRY, 2005; MARGETIC et al, 2002; WAJCHENBERG, 2000). A secreção de IL-6 é de duas a três vezes maior no TAV do que no TAS (JUGE-AUBRY, 2005; KELLEY et al, 2000), o que poderia explicar em parte a relação entre obesidade abdominal e risco cardiovascular em humanos (BASTARD et al, 2006). Por outro lado, a expressão e secreção de adiponectina são maiores no TAS do que no VAT (BASTARD et al, 2006; JUGE-AUBRY, 2005; WAJCHENBERG, 2000), tal qual a expressão e secreção de leptina (MARGETIC et al, 2002; WAJCHENBERG, 2000), provavelmente em função de diferenças no tamanho da célula: quanto maior o adipócito, maior a expressão de leptina e menor a expressão de adiponectina (MARGETIC et al, 2002). Embora não pareça haver diferença na expressão de TNF- α no TAV e no TAS, segundo Polak et al (2006), o TAS não parece contribuir na secreção de TNF- α no plasma. De fato, o TAV parece secretar maiores concentrações de adipocinas ligadas a processos pró-inflamatórios, seguido do TAS abdominal e do TAS glúteo-femoral.

A mobilização de lipídios e a liberação de AGL e glicerol são modulados pelo sistema nervoso simpático (WAJCHENBERG, 2000) e diferem bastante entre o TAV e TAS. As catecolaminas são potentes reguladores da lipólise no tecido adiposo através da estimulação dos adrenoreceptores (β_1 -, β_2 - e β_3 - adrenoreceptores) e da inibição dos α_2 -adrenoreceptores (VAN HARMELEN et al, 1997). Os β -adrenoreceptores estimulam a atividade da lipase hormônio sensível (LHS) e inibem a lipase lipoprotéica (LLP), levando ao aumento da lipólise, enquanto os α_2 -adrenoreceptores possuem efeito inverso, anti-lipolítico (WAJCHENBERG, 2000). Ao contrário das catecolaminas, a insulina tem papel lipogênico sobre o tecido adiposo, favorecendo a deposição de TAG pela estimulação da adipogênese, captação de

glicose e AGL e síntese de TAG no adipócito. Além disso, a insulina inibe a lipólise via ativação dos α_2 -adrenoreceptores (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004).

Os depósitos de tecido adiposo possuem diferentes sensibilidades aos hormônios reguladores do metabolismo de carboidratos e lipídios. O TAV é considerado o mais metabolicamente ativo, pois é o mais sensível à ação lipolítica das catecolaminas nos β -adrenoreceptores, podendo apresentar uma taxa de lipólise 50% maior que a do TAS (KELLEY et al, 2000). Os α_2 -adrenoreceptores são mais ativos no TAS glúteo-femoral do que no TAS abdominal, enquanto os β_1 - e β_2 -adrenoreceptores são mais ativos no TAS abdominal, indicando que o TAS abdominal é mais lipolítico que o glúteo-femoral. Apesar de haver expressão dos β -adrenoreceptores no TAS, o β_3 - é mais expresso no TAV, enquanto o α_2 é bem diminuído, indicando o maior poder lipolítico deste depósito de gordura corporal (VAN HARMELEN et al, 1997).

A atividade lipolítica aumentada do TAV pode levar ao aumento das concentrações circulantes de AGL. Uma vez que o TAV é drenado pelo sistema venoso portal e possui uma conexão direta com o fígado, o excesso de TAV pode levar ao aumento do fluxo de AGL que chega ao fígado. Isso poderia levar ao aumento da produção e secreção de VLDL pelo fígado, além de induzir alterações na sinalização insulínica, possivelmente culminando no aumento da produção de glicose, em função da inibição diminuída de sua secreção, levando a um ambiente favorável para desenvolvimento de dislipidemias, intolerância à glicose e hiperinsulinemia (WAJCHENBERG, 2000; WAJCHENBERG et al, 2002). Além dos efeitos no fígado, o fluxo aumentado de AGL poderia prejudicar a sinalização insulínica no músculo esquelético, diminuindo a captação de glicose mediada pela insulina, conseqüentemente levando à hiperglicemia. Isso poderia, então, potencializar a produção de insulina estimulada pela hiperglicemia, contribuindo para o estado de hiperinsulinemia e resistência à insulina (WAJCHENBERG et al, 2002).

Estudos mostram que a distribuição anatômica do tecido adiposo é mais importante do que a adiposidade total para o risco de doenças cardiovasculares (NICKLAS, 1997). A distribuição de gordura predominantemente abdominal (obesidade andróide), em especial o excesso de TAV, em contraposição à distribuição predominantemente glúteo-femoral (obesidade ginóide), está independentemente associada com diversos fatores de risco para doenças cardiovasculares (dislipidemias, hipertensão, hiperinsulinemia e resistência à insulina

(FOLSOM et al, 1993; SJÖSTRÖM et al, 1997; TERRY et al, 1991; ZHANG et al, 2008). Segundo Matarasso et al (1998), existe a hipótese de que o TAS, particularmente da região glúteo-femoral, funcione como um “dreno metabólico”, acomodando o excesso do consumo energético e metabolizando os AGLs que prejudicariam o controle da glicemia e a sensibilidade à insulina. Entretanto, segundo Kelley et al (2000), não só o TAV, mas também o TAS pode ter um papel metabólico significativo. O TAS abdominal pode ser dividido em duas camadas: superficial e profunda. A camada mais profunda parece estar correlacionada com a resistência à insulina e outros fatores de risco cardiovascular (KELLEY et al, 2000), embora esta associação não seja tão robusta quanto a do TAV. Alguns estudos sugerem ainda que o TAS abdominal possa ser a fonte predominante de AGL circulantes, uma vez que é razoavelmente maior do que o TAV abdominal (WAJCHENBERG, 2000; WAJCHENBERG et al, 2002). Entretanto, o excesso de TAV ainda é considerado como fator de risco independente, relacionando o excesso de gordura abdominal à resistência à insulina, parcialmente em função da secreção de citocinas como a IL-6, que exerce papel importante na sensibilidade à insulina (LIU et al, 2010). Desta forma, podemos afirmar que o excesso de TAV seja o mais poderoso fator de risco relacionado à síndrome metabólica, piorado ainda pelo excesso de TAS abdominal profundo (WAJCHENBERG et al, 2002).

2.2 LIPOASPIRAÇÃO

A lipoaspiração ou lipectomia consiste na remoção cirúrgica de gordura subcutânea, por meio de cânulas submetidas a uma pressão negativa e introduzidas por pequenas incisões na pele (UTIYAMA et al, 2003). Dados não publicados da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP) revelam que, em 2004, foram realizadas em torno de 198 mil cirurgias de lipoaspiração, o que representou 54% de todas as cirurgias plásticas realizadas naquele ano. De fato, segundo Broughton et al (2006), a lipoaspiração é a cirurgia estética mais comumente realizada nos Estados Unidos e, de acordo com os dados da SBCP, o mesmo se aplica ao Brasil.

Segundo Davis et al (2006), a maioria dos pacientes que se submetem a esta cirurgia é eutrófica ou está com sobrepeso. A American Academy of Cosmetic Surgery (2006) estabelece que esta técnica deva ser indicada apenas para a remoção de depósitos localizados de tecido adiposo que não respondem à dieta

restritiva e ao exercício físico, não sendo então considerada como um método adequado para a perda de peso. Desta forma, pessoas eutróficas [IMC (kg/m^2) < 25] e com sobrepeso [IMC (kg/m^2) > 25 e < 30], ou ainda que estejam dentro de 20 a 30% do peso corporal ideal, em boas condições físicas e de saúde, seriam os candidatos ideais e adequados para a lipectomia (MATARASSO; HUTCHINSON, 2001). No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM), em 2003, baixou a resolução nº 1711/2003, que estabelece parâmetros de segurança para conter os exageros em cirurgias de lipoaspiração. Para tal, o CFM estabeleceu que o volume máximo de gordura que pode ser aspirado não pode ultrapassar a proporção de 5% a 7% do peso corporal do paciente, enfatizando então a importância de não se utilizar esta técnica como um método para emagrecimento.

De qualquer forma, uma vez que o tecido adiposo é mais do que apenas um órgão de armazenamento energético, mas também produz e secreta substâncias de ação autócrina, parácrina e endócrina (FONSECA-ALANIZ et al, 2007), muitos autores sugerem que a retirada cirúrgica do tecido adiposo, tanto em pessoas eutróficas, como em pessoas com sobrepeso e obesas, possa produzir efeitos no metabolismo (DAVIS et al, 2006). Em função disso, muitos dos estudos sobre lipoaspiração utilizam também sujeitos com sobrepeso e obesos, considerando a lipoaspiração como possível tratamento para as complicações metabólicas da obesidade (PEREZ, 2007). Em geral, os resultados dos estudos são bastante inconsistentes.

2.2.1 Efeitos no metabolismo

O TAV permanece intacto durante a cirurgia de lipoaspiração, enquanto apenas o TAS é removido. Por isso, alguns autores (MATARASSO et al, 1998) questionaram sobre a segurança metabólica da aspiração de grandes volumes de gordura subcutânea, uma vez que o tecido adiposo subcutâneo glúteo-femoral e abdominal superficial parece exercer função protetora no que se refere à resistência à insulina (PEREZ, 2007). Segundo os autores, talvez o aumento imediato da proporção de TAV em relação ao TAS, causado pela lipoaspiração, possa gerar um aumento paradoxal da resistência à insulina e seqüelas associadas. De acordo com a hipótese proposta por Matarasso et al (1998), Weber et al (2000) relataram que

animais submetidos à lipectomia do tecido subcutâneo abdominal e dieta hiperlipídica apresentaram maior insulinemia e trigliceridemia de jejum e maior quantidade de gordura hepática, componentes da síndrome metabólica, quando comparados aos animais falso-lipectomizados, três meses após a cirurgia.

Entretanto, a maioria dos estudos com humanos não demonstra efeitos deletérios da lipoaspiração no perfil metabólico (BUSETTO et al, 2008; D'ANDREA et al, 2005; DAVIS et al, 2006; GIESE et al, 2001; GIUGLIANO et al 2004; GONZALEZ-ORTIZ et al, 2002; KLEIN et al, 2004; MARTINEZ-ABUNDIS et al, 2007; MOHAMMED et al 2008; ROBLES-CERVANTES et al, 2004; YBARRA et al, 2008), refutando a hipótese proposta por Matarasso et al (1998). Martinez-Abundis et al (2007) observaram concentrações reduzidas de leptina, mas nenhuma alteração na sensibilidade à insulina em seis mulheres obesas, 50 dias após a cirurgia de lipoaspiração mais abdominoplastia. Mohammed et al (2008) avaliaram sete mulheres obesas 10, 27 e 208 semanas após lipoaspiração de grande volume (> 4 litros). Como esperado, os autores observaram diminuição de 25% do TAS, mas nenhuma alteração do TAV, perfil lipídico e sensibilidade à insulina em nenhum momento. Busetto et al (2008) observaram concentrações diminuídas de leptina, mas nenhuma alteração nas concentrações de resistina, IL-6, TNF- α e AGL, 28 dias e seis meses após cirurgia de lipoaspiração em 8 indivíduos obesos e diabéticos ou intolerantes à glicose. Houve melhora na sensibilidade à insulina 28 dias após a cirurgia, mas essa melhora não era mais significativa após seis meses. Klein et al (2004) estudaram 15 mulheres com obesidade abdominal (IMC médio = 35; circunferência abdominal > 100 cm), das quais oito tinham tolerância normal à glicose e sete tinham diabetes tipo II. Três meses após a remoção cirúrgica de cerca de 16% do peso corporal por lipoaspiração do TAS da região abdominal, embora tenha havido diminuição significativa do peso corporal e da gordura corporal, atribuídos à gordura aspirada na cirurgia, e da concentração de leptina, não houve alteração na sensibilidade à insulina. Não foram observadas ainda quaisquer alterações na glicemia, insulinemia, concentração de marcadores de inflamação TNF- α , IL-6, adiponectina e proteína C-reativa (CRP), e também nos fatores de risco cardiovascular pressão arterial e concentração de lipídios. Os autores afirmam que, de acordo com os resultados encontrados, a lipoaspiração, por si só, não deve ser considerada como um tratamento clínico da obesidade, uma vez que não surte efeitos benéficos no perfil metabólico, os quais ocorrem com a perda de peso e de

gordura corporal induzida pelo balanço energético negativo provocado pela dieta e/ou pelo exercício físico. Deve ser salientado, entretanto, que quando há perda de peso em função de dieta e/ou exercício físico, ocorre a diminuição não apenas do TAS, mas também do TAV (KELLEY, 2004). Em estudos com animais, a retirada do tecido adiposo visceral está associada à melhora praticamente imediata na resistência à insulina (GABRIELY et al, 2002).

Como descrito anteriormente, a camada mais profunda do TAS também parece estar correlacionada à resistência à insulina e fatores de risco cardiovasculares (KELLEY, 2004). Até 50% do TAS está na camada mais profunda, e esse tecido é removido na lipoaspiração (DAVIS et al, 2006; PEREZ, 2007). Segundo Davis et al (2006), alterações agudas e crônicas nos fatores secretados pelo tecido adiposo como TNF- α , adiponectina e leptina poderiam alterar a sensibilidade à insulina em longo prazo. De acordo com essas afirmações, os estudos acima descritos não observaram alterações (BUSETTO et al, 2008; KLEIN et al, 2004; MARTINEZ-ABUNDIS et al, 2007; MOHAMMED et al, 2008;) e muitos outros estudos observam ainda melhora em um ou mais fatores de risco cardiovascular de três semanas a seis meses após a lipoaspiração (D'ANDREA et al, 2005; DAVIS et al, 2006; GIESE et al, 2001; GIUGLIANO et al 2004; GONZALEZ-ORTIZ et al, 2002; ROBLES-CERVANTES et al, 2004).

Davis et al (2006) avaliaram os efeitos da lipoaspiração de aproximadamente 2,5% do peso corporal do TAS abdominal em mulheres com sobrepeso e obesas. Um mês após a cirurgia, os autores não observaram alterações nas concentrações de leptina, adiponectina, IL-6 e TNF- α . Houve, entretanto, diminuição significativa na insulinemia de jejum em ambos os grupos, mas apenas o grupo obeso mostrou melhora significativa na sensibilidade à insulina. Seis meses após lipoaspiração do TAS da região abdominal, com a remoção de aproximadamente 4% do peso corporal, em mulheres obesas, Giugliano et al (2004) observaram que, embora o peso corporal tenha sido mantido, houve melhora na sensibilidade à insulina, redução nas concentrações de IL-6, IL-18, TNF- α e CRP, aumento na concentração de adiponectina e de HDL-colesterol. Robles-Cervantes et al (2004) observaram que, após a aspiração média de 5% do peso corporal por lipoaspiração da gordura da região abdominal e torácica, em mulheres eutróficas, não houve alteração do peso corporal, da insulinemia e sensibilidade à insulina. Entretanto, houve diminuição da glicemia, da colesterolemia e melhora na secreção estimada de

insulina, medida pelo teste HOMA (%). Um mês após a lipoaspiração da gordura subcutânea abdominal de aproximadamente 6% do peso corporal, em 12 mulheres obesas, Gonzales-Ortiz et al (2002) relataram redução da glicemia de jejum associada à melhora da sensibilidade à insulina. D'Andrea et al (2005) observou melhora na sensibilidade à insulina, diminuição das concentrações de insulina, glicose, triglicérides, colesterol, leptina, TNF- α , resistina, IL-6, diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica e aumento da concentração de adiponectina em 123 mulheres obesas, após lipoaspiração do TAS abdominal. Quatro meses após lipoaspiração de grande volume em 14 mulheres obesas saudáveis, Giese et al (2001) observaram melhora da sensibilidade à insulina, mas nenhuma alteração no perfil lipídico. Ybarra et al (2008), por outro lado, mostraram aumento de colesterol total e de LDL-colesterol, mas também aumento expressivo de HDL-colesterol, e nenhuma alteração na sensibilidade à insulina e nas concentrações de adiponectina e de proteína C-reativa em 18 mulheres saudáveis, eutróficas ou com sobrepeso leve, 4 meses após a cirurgia de lipoaspiração de grande volume.

Esses estudos, embora tenham relatado resultados diferentes, mostram primariamente efeitos benéficos da lipoaspiração em um ou mais fatores de risco cardiovascular (sensibilidade à insulina, perfil lipídico e citocinas anti e proinflamatórias). Possíveis razões para a diversidade de resultados incluem diferenças no tempo pós-cirúrgico de avaliação, métodos utilizados para avaliar a sensibilidade à insulina, tipo de cirurgia e, principalmente, características dos sujeitos.

2.2.2 Efeitos na adiposidade e na distribuição de gordura corporal

De acordo com a 'teoria lipostática', proposta por Kennedy (1953), o balanço energético, em longo prazo, é atingido por sistemas de *feedback* acurados que regulam os depósitos de gordura. Logo, se a quantidade de gordura corporal é constantemente monitorada, a diminuição imediata de gordura corporal causada pela cirurgia de lipoaspiração poderia desencadear mecanismos de feedback que favoreceriam a recuperação da gordura corporal pela diminuição do gasto energético e/ou pelo aumento do consumo alimentar (MAUER et al, 2001).

Em muitas espécies, quando a gordura corporal é removida cirurgicamente, é recuperada dentro de um período de semanas a meses (BUENO et al, 2005; COELHO et al, 2009; HARRIS et al, 2002; HAUSMAN et al, 2004; MAUER et al, 2001; WEBER et al, 2000). Esta recuperação se dá principalmente devido à expansão compensatória de tecido adiposo em depósitos intactos do que à reposição do tecido adiposo removido (MAUER et al, 2001). De fato, muitos estudos (BUENO et al, 2005; HAUSMAN et al, 2004; WEBER et al, 2000) não relataram qualquer reposição de gordura no depósito lipectomizado, mas relataram níveis similares de gordura corporal total entre os animais lipectomizados e falso-lipectomizados selvagem ou geneticamente obesos em um período de 30 dias (BUENO et al, 2005) a 12 (WEBER et al, 2000) a 16 semanas (HARRIS et al, 2002; HAUSMAN et al, 2004) após a cirurgia, indicando resposta compensatória de ganho de gordura corporal nos animais lipectomizados. Em modelos animais, a compensação observada nos depósitos de gordura não é uniforme e depende do depósito lipectomizado (MAUER et al, 2001; HAUSMAN et al, 2004). Giese et al (2001) enfatizou a importância de se avaliar uma possível redistribuição de gordura em direção à cavidade visceral após a lipoaspiração, o que poderia levar ao aumento do risco cardiovascular.

A maioria dos estudos com humanos não avalia a reposição do tecido aspirado ou um crescimento compensatório em outros depósitos de gordura após a lipoaspiração (MAUER et al, 2001). Porém, os poucos estudos que o fizeram mostram resultados controversos. Rinomhota et al (2008) observaram um aumento substancial do peso corporal (+5 a 6% do peso pré-cirúrgico) e da massa gorda (+16% da massa gorda pré-cirúrgica) em mulheres com sobrepeso e obesas, 18 meses após cirurgia de lipoaspiração de grande volume e abdominoplastia. Por outro lado, dois meses após lipoaspiração abdominal em 7 mulheres obesas, Lambert et al (1991) não relataram quaisquer alterações na distribuição regional de gordura nas regiões não operadas e no tamanho dos adipócitos subcutâneos femorais (região não operada) e abdominais (região operada), além de não mostrar alterações no consumo alimentar e no gasto energético de repouso. Busetto et al (2008) também não observaram evidências de reposição ou redistribuição de gordura corporal em mulheres obesas, seis meses após a cirurgia de lipoaspiração abdominal, apesar de uma diminuição no gasto energético de repouso e nas concentrações de leptina.

O mecanismo pelo qual a quantidade total de gordura corporal pode ser recuperada após a lipoaspiração é ainda desconhecido. Talvez a leptina tenha papel importante nessa regulação. Diversos estudos relataram diminuição significativa das concentrações de leptina, um dia até três meses (BUSETTO et al, 2008; CHEN et al, 2001; D'ANDREA et al, 2005; KLEIN et al, 2004) após a lipoaspiração. Esta resposta é naturalmente esperada, uma vez que os adipócitos subcutâneos, fonte primária de leptina em humanos (MARGETIC et al, 2002; MONTAGUE et al, 1998), são removidos durante a cirurgia. Como descrito anteriormente, a leptina age nos neurônios hipotalâmicos inibindo o consumo alimentar e aumentando o gasto energético e a atividade simpática (NISWENDER et al, 2004), além de aumentar a lipólise e a oxidação de AG e glicose nos tecidos periféricos (MARGETIC et al, 2002; ZHANG et al, 2005). Desta forma, a diminuição imediata das concentrações de leptina poderia desencadear respostas compensatórias de aumento do consumo alimentar e/ou diminuição do gasto energético, que facilitariam a reposição de peso e gordura corporal. Entretanto, é importante enfatizar que a leptina não parece ser a única substância a atuar no processo de regulação da gordura corporal. Outros fatores circulantes também parecem estimular a adipogênese e a lipogênese (HAUSMAN et al, 2004). Harris et al (2002) observaram resposta compensatória de reposição de gordura corporal em animais com deficiência na secreção de leptina e com mutações genéticas do receptor da leptina.

Uma vez que há resposta compensatória de reposição de gordura corporal após a lipoaspiração, seria lógico esperar um balanço energético positivo que propicie essa resposta. A perda de peso e gordura corporal induzida pela restrição energética leva a uma diminuição na taxa metabólica basal (TMB) e no aumento do apetite e da eficiência metabólica, que auxiliam na reversão desta perda em humanos (MACLEAN et al, 2004) e em animais (SHI et al, 2007; VALLE et al, 2005). Assim, seria esperado que a recuperação da gordura corporal após a lipectomia, observada em estudos experimentais, fosse facilitada pelos mesmos mecanismos. Estudos experimentais mostram que a lipectomia não leva ao aumento do consumo alimentar (HAUSMAN et al, 2004; MAUER et al, 2001; VALLE et al, 2005). Logo, é possível que a diminuição do gasto energético e/ou o aumento da eficiência metabólica forneçam a energia extra necessária para a deposição lipídica compensatória relatada em animais após a lipectomia (MAUER et al, 2001; SHI et al, 2007).

Alguns autores sugerem que o peso corporal pré-cirúrgico seja um importante fator determinante da reposição de peso e gordura corporal após a cirurgia, e que indivíduos obesos estão mais propensos a recuperar a gordura removida do que indivíduos eutróficos (BUENO et al, 2005; RINOMHOTA et al, 2008). Ao nosso conhecimento, nenhum estudo até hoje avaliou diretamente esta hipótese. Entretanto, Rinomhota et al (2008) relataram maior reposição de peso e gordura corporais nos sujeitos com maior peso corporal pré-cirúrgico, 18 meses após a lipoaspiração de grande volume. Estudos experimentais também suportam essa hipótese. Harris et al (2002) relataram que os depósitos de gordura intactos apresentaram tendência ao aumento 16 semanas após a lipectomia em animais selvagens e geneticamente obesos, mas que este aumento só atingiu diferença estatística nos depósitos viscerais dos animais obesos. Bueno et al (2005) relataram aumento significativo da taxa de lipogênese da carcaça e no percentual de adipócitos de área pequena no depósito de gordura removido apenas dos animais obesos, mas não nos animais controle, 30 dias após a lipectomia. Os autores sugeriram que a eficiência metabólica aumentada observada nestes animais estimulou a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, favorecendo a reposição dos adipócitos e a recuperação da gordura removida.

2.3 EXERCÍCIO FÍSICO

2.3.1 Metabolismo

Alterações fisiológicas ocorrem durante o exercício físico para aumentar a utilização de lipídios. O aumento da atividade simpática aumenta os níveis das catecolaminas, as quais ativam a lipase hormônio sensível (HSL) via estimulação β -adrenérgica, e suprimem a insulina, reduzindo seus efeitos inibitórios na LHS (MCMURRAY; HACKNEY, 2005). Essas alterações estimulam a lipólise e, conseqüentemente, levam ao aumento das concentrações de glicerol e AGL circulantes, que podem ser utilizados como substrato energético para produção de energia (NICKLAS, 1997). Além disso, parece haver um aumento da resposta

lipolítica do adipócito às catecolaminas, aumentando ainda mais a mobilização lipídica durante o exercício (HOROWITZ, 2001; MARTIN, 1996).

Durante o exercício de intensidade moderada a intensa (40-65% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$), os lipídios são a fonte predominante de energia (MARTIN, 1996). Entretanto, durante o exercício de alta intensidade, o acúmulo de lactato inibe a atividade da HSL, reduzindo a mobilização lipídica e favorecendo a utilização de glicose e glicogênio como substratos para produção de energia pelo músculo (NICKLAS, 1997).

Adaptações fisiológicas também ocorrem após um período de treinamento aeróbio a fim aumentar a utilização de lipídios como fonte de energia: (1) Maior taxa de hidrólise do TAG intramuscular (LANGE, 2004); (2) maior capacidade lipolítica do adipócito em resposta aos níveis aumentados de catecolaminas devido à maior eficiência ou estímulo da via β -adrenérgica e menor inibição da lipólise via α -adrenoreceptores (NICKLAS, 1997); (3) aumento da proporção de energia derivada da oxidação de lipídios durante o exercício (MARTIN, 1996) devido ao aumento da capacidade de oxidação lipídica do músculo (HOROWITZ, 2001). Esta última adaptação é facilitada pelo aumento da capacidade da célula muscular em captar o AGL, possivelmente em função do aumento da quantidade de proteínas de membrana transportadoras de AG, tais como a proteína ligadora de AGL (FABP) e a proteína transportadora de AGL CD36 (FAT/CD36), e pelo aumento do transporte subsequente para mitocôndria e da β -oxidação, provavelmente devido ao aumento do conteúdo de carnitina-palmitoiltransferase I (CPT-I) (TUNSTALL et al, 2002).

2.3.2 Sensibilidade à insulina e adipocinas

Sabe-se que o exercício agudo promove a melhora da captação da glicose via aumento da sensibilidade à insulina e via contração muscular independente da insulina. Ambos os mecanismos parecem ter efeitos aditivos e estimulam a captação de glicose por caminhos diferentes (PEREIRA; LANCHETA JR, 2004; ZIERATH, 2002). A contração muscular parece estimular a captação de glicose pelos seguintes mecanismos propostos, ainda não totalmente esclarecidos: aumento da liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático que resulta na ativação da proteína quinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina II (CaMKII); ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) devido à diminuição do ATP e do aumento do AMP intracelular;

ativação da proteína quinase ativada por mitógeno p-38 (MAPK 38) (PEREIRA; LANCH JR, 2004; RICHTER et al, 2004); e fosforilação da proteína quinase B/Akt (HAWLEY; LESSARD, 2008). Estes mecanismos vão, em última instância, levar ao aumento da translocação do transportador de glicose GLUT-4 das vesículas intra-sarcolemas para a superfície da célula (HOLLOSZY, 2005), aumentando a captação de glicose. Além disso, foi sugerido que a sensibilidade à insulina se mantém elevada após o exercício físico, melhorando a captação de glicose dependente da insulina por até 48 horas após o final da sessão (HAWLEY; LESSARD, 2008). Este aumento se dá, provavelmente, devido à maior e mais sensível translocação de GLUT-4 à superfície da célula (HOLLOSZY, 2005) e, em parte, devido à depleção de glicogênio induzida pelo exercício (PEREIRA; LANCH JR, 2004).

O treinamento físico também melhora a captação de glicose pelo músculo esquelético por mecanismos mediados pela insulina (HAWLEY; LESSARD, 2008; PEREIRA; LANCH JR, 2004). Este aumento da ação e da sensibilidade à insulina após o treinamento está associado ao: (1) aumento da expressão gênica e protéica de GLUT-4 no músculo esquelético (PEREIRA; LANCH JR, 2004); (2) aumento da sinalização insulínica pós-receptor, possivelmente na atividade da fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3K), que leva ao aumento da translocação de GLUT-4 (ZIERATH, 2002); (3) aumento da atividade da AMPK, que estimula a oxidação de glicose e AG e aumenta a captação de glicose (HAWLEY; LESSARD, 2008); (4) aumento da capacidade oxidativa do músculo esquelético, pelo aumento da atividade de proteínas envolvidas na biogênese mitocondrial, como o coativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxisoma (PGC-1) (HAWLEY, 2002). Ainda, alguns autores sugerem que a oxidação lipídica aumentada é um forte fator preditor da sensibilidade à insulina (GREENBERG; OBIN, 2006). Assim, se o treinamento físico aumenta a proporção de lipídios oxidada para produção de energia, ele levará, em última instância, à melhora da sensibilidade à insulina (MARTIN, 1996).

O exercício também pode ter efeitos na sensibilidade à insulina através de seus efeitos nas adipocinas e citocinas inflamatórias. Entretanto, em geral, os estudos sobre os efeitos do exercício nas concentrações de adipocinas e citocinas inflamatórias são um tanto quanto controversos.

A maioria dos estudos envolvendo treinamento físico e leptina relatou não haver nenhuma alteração (HOUMARD et al, 2000; KRAEMER et al, 1999, POLAK et al, 2006) ou ainda redução das concentrações de leptina (PERUSSE et al, 1997;

THONG et al, 2000), a qual foi atribuída primariamente à capacidade do exercício de induzir perda de massa gorda. Entretanto, alguns estudos mostraram redução das concentrações e/ou expressão de leptina independente de quaisquer alterações na adiposidade (HAYASE et al, 2002; LEVIN; DUNN-MEYNELL, 2004; MIYATAKE et al, 2001). Esses resultados sugerem que deve haver fatores além da adiposidade que regulam a síntese e a secreção de leptina após o treinamento físico, tais como a insulina e as adipocinas. Além disso, foi proposto que o exercício regular possa levar a um “resetting” das concentrações de leptina, o que significa que menores concentrações de leptina possam ser mantidas em função de um determinado conteúdo de massa gorda, devido a uma possível melhora da ação e da sensibilidade à leptina no hipotálamo (PASMAN et al, 1998).

Estudos sobre os efeitos do treinamento físico na adiponectina também mostram resultados inconsistentes. A maioria dos estudos não mostra alterações nas concentrações de adiponectina (BREKKE et al, 2005; DVORAKOVA-LORENZOVA et al, 2006; GIANNOPOULOU et al, 2005; HULVER et al, 2002; POLAK et al, 2006; ROKLING-ANDERSEN et al, 2007), apesar de melhora na sensibilidade à insulina e alterações no peso corporal (BREKKE et al, 2005; GIANNOPOULOU et al, 2005; HULVER et al, 2002; POLAK et al, 2006). Por outro lado, alguns estudos mostram aumento das concentrações de adiponectina e da sensibilidade à insulina na ausência (KRIKETOS et al, 2004; OLSON et al, 2007) ou na ocorrência da perda de peso (ESPOSITO et al, 2003; SHEU et al, 2008). A inconsistência destes resultados pode ser explicada pela diversidade das características dos sujeitos avaliados (composição corporal e perfil metabólico basal) e do tipo de intervenção (apenas exercício ou exercício e dieta). É importante salientar ainda que muitos estudos mostram que a melhora da sensibilidade à insulina encontrada após o treinamento físico pode ocorrer na ausência de alterações na adiponectina (BERGGREN et al, 2005; BREKKE et al, 2005; GIANNOPOULOU et al, 2005; HULVER et al, 2002; POLAK et al, 2006). É possível que a influência de outras substâncias alteradas pelo treinamento físico, tais como o TNF- α , IL-6 e as catecolaminas, que influenciam negativamente a secreção de adiponectina, por exemplo, possam afetar a síntese e a secreção de adiponectina diferentemente de acordo com o tipo de intervenção (POLAK et al, 2006).

2.3.3 Lipoproteínas

Estudos sugerem que a prática habitual de atividade física seja um importante instrumento na redução dos fatores de risco cardiovascular, pelo menos em parte, através dos seus efeitos favoráveis nos lipídios circulantes e nas lipoproteínas. De fato, estudos transversais relatam um efeito incremental do exercício físico nestes fatores. Entretanto, estudos longitudinais ainda falham em demonstrar este efeito de forma sólida e, em especial, em quantificar o tipo e a quantidade necessária de exercício físico para uma melhora significativa do perfil lipídico (DURSTINE et al, 2001).

Em geral, sujeitos fisicamente ativos apresentam concentrações plasmáticas de LDL-colesterol, colesterol total e de triglicérides significativamente menores e concentração plasmática de HDL-colesterol significativamente maior do que os sujeitos sedentários (KOKKINOS et al, 1995). Entretanto, essa diferença se torna menor e estatisticamente insignificante ao se controlar estes valores pela adiposidade, idade, gênero, consumo energético, consumo de álcool, composição da dieta, dentre outros fatores que potencialmente alteram o perfil lipídico (WILLIAMS, 1998).

Os estudos longitudinais parecem corroborar os resultados dos estudos transversais, mostrando que, em geral, o exercício físico crônico não exerce efeitos expressivos nas concentrações plasmáticas de LDL-colesterol e colesterol total. Estimativas de duas meta-análises (DURSTINE et al, 2001; HALBERT et al, 1999) sugerem que o treinamento físico seja capaz de diminuir as concentrações de colesterol total e LDL em apenas 4mg/dl, de triglicérides em 5 a 38 mg/dl e aumentar as concentrações de HDL em 2 a 8 mg/dl, independente das concentrações basais, apenas quando o gasto energético induzido pelo exercício supera 1200Kcal/semana. Além disso, este efeito parece ser mais efetivo em sujeitos previamente sedentários, já que indivíduos treinados não respondem ao exercício mesmo com aumentos expressivos no volume de treinamento (DURSTINE et al, 2001).

Por outro lado, embora haja poucas evidências do efeito expressivo do exercício físico crônico de forma quantitativa no colesterol total, LDL e HDL, estudos indicam que o exercício físico regular seja capaz de alterar o perfil das partículas lipoprotéicas. Kawano et al (2009) observaram aumento do tamanho das partículas de LDL e redução da concentração de partículas pequenas, densas e aterogênicas de LDL, corroborando resultados de estudos anteriores (HALLE et al, 1999;

DESPRÉS; LAMARCHE, 1994). Além disso, estudos mostram que embora a concentração de LDL não seja alterada em resposta ao exercício físico, existe um importante efeito na redução da concentração da apolipoproteína B (apoB) (HOLME et al, 2007), proteína estrutural da LDL, que leva ao aumento da razão LDL/APOB. O aumento dessa razão está positivamente correlacionado com o aumento da quantidade de partículas grandes de LDL em detrimento da quantidade de partículas pequenas, densas e aterogênicas de LDL (VEKIC et al, 2009). Desta forma, estes resultados sugerem efeitos qualitativos importantes do exercício físico no perfil lipídico, reduzindo o risco de desenvolvimento da aterogênese e de doenças cardiovasculares.

2.3.4 Efeito anti-inflamatório do exercício

Já está bem estabelecido o fato de que muitas citocinas pró e anti-inflamatórias aumentam severamente após uma sessão aguda de exercício físico em uma relação de dose-resposta: quanto maior a duração e a intensidade do exercício, maior este aumento (FISCHER et al, 2004; STEINACKER et al, 2004). Entretanto, este aumento difere daquele que ocorre em infecções severas, onde a cascata de citocinas consiste em um aumento inicial de TNF- α e IL-1 β , seguido do aumento de IL-6, IL-1ra, TNF-R e IL-10 (AKIRA et al, 1993). Em resposta ao exercício, a IL-6 é a primeira citocina a ter suas concentrações aumentadas de forma exponencial (em até 100 vezes), seguida de um aumento modesto em até 2 vezes das concentrações de TNF- α e IL-1 (PETERSEN; PEDERSEN, 2005; STEINACKER et al, 2004). Esta resposta inflamatória é então contra-balanceada por um aumento nas concentrações de IL-1ra e IL-10, ambas citocinas anti-inflamatórias (PETERSEN; PEDERSEN, 2005; STARKIE et al, 2003). Como descrito anteriormente, a IL-10 é um potente inibidor da produção de IL-1 e TNF- α , sendo postulada como responsável por orquestrar a reação anti-inflamatória (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Estudos mostram que a IL-6 é a responsável pelo aumento subsequente das citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-1ra) após o exercício, além de inibir a síntese de TNF- α e IL-1 (STARKIE et al, 2003), induzindo então um *milieu* anti-inflamatório (FISCHER et al, 2004).

O exercício físico regular parece exercer um efeito anti-inflamatório crônico, possivelmente devido às repetidas respostas anti-inflamatórias elicitadas por cada sessão de exercício (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Entretanto, a ligação entre os efeitos agudos e crônicos do exercício ainda não foi estabelecida.

Estudos epidemiológicos relatam uma associação negativa entre a quantidade de exercício físico regularmente praticado e as concentrações de IL-6 (FISCHER et al, 2004) e de TNF- α (PETERSEN; PEDERSEN, 2005). Estudos intervencionais também parecem evidenciar essa relação, mas com resultados muito menos consistentes.

Alguns estudos não relatam alterações nas concentrações de IL-6 e TNF- α após o treinamento físico (DVORAKOVA- LORENZOVA et al, 2006; GIANNPOULOU et al, 2005; OLSON et al, 2007 ; POLAK et al, 2006, SHEU et al, 2008; STEWART et al, 2007). Outros estudos, entretanto, mostram concentrações reduzidas de IL-6 (ESPOSITO et al, 2003; RYAN; NICKLAS, 2004; SALAS-SALVADO et al, 2006; ST-ONGE et al, 2008), de TNF- α (STRACZKOWSKI et al, 2001; TSUKUI et al, 2000; ZAHORSKA et al, 2008), ou das duas citocinas (CHEN et al, 2007; MARFELLA et al, 2004; SLOAN et al, 2007; YOU et al, 2004; ZICCARDI et al, 2002). Uma perda de peso de 10% parece estar associada a uma melhora expressiva das anormalidades metabólicas associadas à obesidade, incluindo redução da concentração dos marcadores de inflamação (ESPOSITO et al, 2006). Pessoas com sobrepeso ou obesas podem apresentar o que se chama de inflamação *low-grade*, ou inflamação de baixa intensidade, devido ao excesso de gordura corporal (YOU et al, 2004), e parecem ser mais beneficiadas da perda de peso do que indivíduos eutróficos. Giannopoulou et al (2005) relataram reduções expressivas nas concentrações de IL-6 nos sujeitos que apresentavam concentrações basais mais elevadas de IL-6. A maioria dos estudos que relataram reduções nas concentrações de TNF- α e/ou IL-6 após o treinamento avaliou sujeitos obesos ou com sobrepeso e utilizou como intervenção exercício físico regular associado à dieta (ESPOSITO et al, 2003; MARFELLA et al, 2004; RYAN; NICKLAS, 2004; SALAS-SALVADO et al, 2006; SLOAN et al, 2007; ST-ONGE et al, 2008; YOU et al, 2004 ; ZAHORSKA et al, 2008 ; ZICCARDI et al, 2002). A perda de peso nestes estudos foi substancial (7 a 15% do peso corporal basal), o que pode explicar os resultados positivos sobre os marcadores inflamatórios. Se a IL-6 e o TNF- α são significativamente expressos e secretados pelo tecido adiposo, a perda de peso e de

gordura corporal poderia levar a reduções significativas das concentrações dessas citocinas. Os efeitos isolados do exercício, entretanto, são menos consistentes. Apenas alguns estudos avaliaram os efeitos do treinamento físico sem dieta nas concentrações de IL-6 e TNF- α , e quase todos (GIANNOPOULOU et al, 2005; OLSON et al, 2007; STRACZKOWSKI et al, 2001; TSUKUI et al, 2000), com poucas exceções (FISCHER et al, 2004; STEWART et al, 2007), avaliaram sujeitos com sobrepeso ou obesos. Esses estudos relataram uma perda de peso que não excedeu 5% do peso corporal inicial (3Kg), resultado já esperado, uma vez que o treinamento físico não induz a déficits significativos de energia que poderiam levar uma perda de peso substancial (FORSYTHE et al, 2008). A ausência de uma perda de peso significativa e os diferentes tipos de exercício físico utilizados podem explicar os resultados inconsistentes, uma vez que quatro estudos não relataram haver alteração (GIANNOPOULOU et al, 2005 ; OLSON et al, 2007 ; POLAK et al, 2006; STEWART et al, 2007) e dois estudos relataram redução das concentrações de TNF- α (STRACZKOWSKI ET AL, 2001 ; TSUKUI et al, 2000). Desta forma, a combinação do treinamento físico a dietas restritivas mostram resultados mais consistentes na redução das concentrações de marcadores inflamatórios do que o exercício físico isolado em sujeitos obesos e com sobrepeso. O efeito independente do exercício físico na síntese e secreção dessas citocinas por diferentes tipos celulares existentes no tecido adiposo precisa ainda ser investigado (BERGGREN et al, 2005).

Até o presente momento, não encontramos nenhum estudo que tenha avaliado os efeitos do exercício nas concentrações de IL-10. Entretanto, um recente estudo experimental demonstrou que ratos treinados apresentaram conteúdo aumentado de TNF- α e um conteúdo ainda mais aumentado de IL-10 no tecido adiposo mesentérico, quando comparados aos ratos sedentários (LIRA et al, 2009). Os autores sugeriram que o conteúdo aumentado de TNF- α parece modular o metabolismo lipídico aumentando da lipólise em tecidos adjacentes, e que o conteúdo aumentado de IL-10 pode bloquear possíveis efeitos inflamatórios deletérios causados pelo TNF- α elevado. Logo, a proporção aumentada de IL-10/TNF- α após o treinamento físico parece favorecer o estabelecimento de um ambiente anti-inflamatório no tecido adiposo, representando um dos possíveis mecanismos pelo qual o exercício pode exercer seus efeitos anti-inflamatórios.

Estudos futuros deveriam avaliar os efeitos do treinamento físico associado ou não a uma dieta restritiva no balanço inflamatório, e não apenas as citocinas pró-inflamatórias. Mesmo na ausência de alterações nas citocinas pró-inflamatórias, talvez um aumento das citocinas anti-inflamatórias possa levar a um ambiente anti-inflamatório.

Certo dos efeitos benéficos acarretados pela adoção do treinamento físico aeróbio em doenças crônicas, Costa Rosa (2004) utilizou elegantemente do termo “exercício como estratégia complementar ao tratamento de doenças crônicas”, termo este que vem sendo cada vez mais concretizado, pois diversos estudos ressaltam tais eventos em diferentes tipos de doenças.

2.3.5 Distribuição da gordura corporal

Muitos estudos vêm mostrando consistentemente que, sem restrição dietética, o treinamento aeróbio exerce um efeito modesto sobre a perda de peso e de gordura corporal (GARROW; SUMMERBELL, 1995; HANSEN ET AL, 2007; SCHMITS ET AL, 2007; VORTRUBA ET AL, 2000; WILMORE et al, 1999), enquanto o treino de força pode induzir até ao aumento do peso corporal em função de um possível aumento da massa magra (GARROW; SUMMERBELL, 1995; SCHMITS ET AL, 2007; VORTRUBA ET AL, 2000). Uma sessão aguda de exercício, com duração de 60 a 90 minutos, promove a oxidação de uma quantidade muito pequena de gordura corporal (aproximadamente 50 a 75g), exercendo, obviamente, um efeito ínfimo na perda de peso (MCMURRAY; HACKNEY, 2005). Entretanto, caso o consumo energético se mantenha estável, o treinamento físico pode exercer um efeito importante na adiposidade em longo prazo (MCMURRAY; HACKNEY, 2005). Além disso, parece haver uma redução preferencial do TAV e do TAS abdominal em relação ao TAS glúteo-femoral em resposta à perda de peso induzida pelo exercício (HANSEN ET AL, 2007; VAN ANGEL-LEIJSEN ET AL, 2001; YOU ET AL, 2006). Embora esteja claro que quanto maior a perda de peso, maior a redução do TAV, o treinamento físico por si só pode levar a uma redução significativa do TAV, mesmo na ausência da perda de peso (KAY; SINGH, 2006; OHKAWARA ET AL, 2007; MOURIER ET AL, 1997; ROSS ET AL, 2000).

Como descrito anteriormente, a capacidade de armazenamento e de mobilização de TAG no tecido adiposo varia de acordo com sua localização (HANSEN ET AL, 2007; WAJCHENBERG, 2000). Os adipócitos do tecido adiposo abdominal, especialmente os viscerais, são mais sensíveis e responsivos ao efeito lipolítico das catecolaminas do que os adipócitos do TAS glúteo-femoral (NICKLAS, 1997), devido ao número e sensibilidade dos receptores α - e β -adrenérgicos. Sendo assim, uma vez que o exercício aumenta significativamente as concentrações de catecolaminas, sessões repetidas de exercício poderiam levar a uma mobilização preferencial de lipídios do tecido adiposo abdominal, especialmente do TAV, em relação ao TAS glúteo-femoral, resultando na redução do tecido adiposo abdominal e na manutenção do TAS (HANSEN ET AL, 2007; WILMORE ET AL, 2009; YOU ET AL, 2004).

Estudos epidemiológicos mostram uma relação inversa entre o estado de treinamento de um indivíduo e seu conteúdo de gordura abdominal (KAY; SINGH, 2006; NICKLAS, 1997). Evidências de estudos intervencionais mostram ainda que o exercício é uma ferramenta efetiva na redução da gordura abdominal, especialmente da gordura visceral, em sujeitos obesos e com sobrepeso (KAY; SINGH, 2006). Entretanto, é importante salientar que o peso corporal pré-treinamento é um importante fator determinante da amplitude dos efeitos do exercício físico na alteração da gordura abdominal de um indivíduo (HANSEN et al, 2007), uma vez que a maioria dos estudos relata redução significativa da gordura abdominal em sujeitos com sobrepeso e obesos, mas não em sujeitos eutróficos (KAY; SINGH, 2006). Desta forma, se a gordura abdominal, especialmente a gordura visceral, está mais relacionada aos fatores de risco e doenças cardiovasculares do que a gordura subcutânea glúteo-femoral (FOLSOM ET AL, 1993; TERRY ET AL, 1991; WAJCHENBERG, 2000; WAJCHENBERG ET AL, 2002; ZHANG ET AL, 2008), o treinamento físico pode e deve ser considerado como um tratamento não-farmacológico importante na obesidade, em parte por favorecer uma distribuição de gordura em direção à parte inferior do corpo (NICKLAS, 1997).

3. JUSTIFICATIVA

Em vista do exposto acima, pode-se afirmar que a cirurgia de lipoaspiração e o exercício físico parecem exercer efeitos em órgãos e tecidos similares, o que sugere uma possível interação entre essas duas estratégias. O treinamento físico poderia promover maior perda ou a manutenção da perda de gordura induzida pela lipoaspiração, além de potencializar os possíveis efeitos benéficos ou atenuar possíveis efeitos adversos induzidos pela lipoaspiração no perfil metabólico (perfil lipídico e sensibilidade à insulina) e no balanço inflamatório.

São inexistentes os estudos em humanos que avaliam os efeitos do exercício físico em conjunto com a lipoaspiração. Considerando a ampla popularidade da cirurgia plástica de lipoaspiração no Brasil e no mundo, torna-se relevante avaliar os efeitos do treinamento físico realizado após a cirurgia de lipoaspiração em mulheres saudáveis e eutróficas, população que mais se submete a este tipo de cirurgia.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o efeito da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico crônico sobre o metabolismo e a composição corporal em mulheres adultas, saudáveis e eutróficas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar os efeitos da cirurgia de lipoaspiração abdominal associada ao exercício físico crônico sobre: força e condicionamento aeróbio, gasto energético, composição corporal (adiposidade e a distribuição de gordura corporal), tolerância à glicose e sensibilidade à insulina e concentração de adipocinas e citocinas inflamatórias.

Além disso, investigar os efeitos dessa intervenção em aspectos histológicos e biomoleculares no tecido adiposo femoral e abdominal (local onde foi realizada a lipoaspiração): determinação da área dos adipócitos e expressão gênica de adipocinas, citocinas inflamatórias e marcadores de lipogênese, lipólise e adipogênese.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Este projeto foi conduzido como um ensaio clínico e aleatorizado. O estudo foi inscrito no banco de ensaios aleatorizados norte-americano *ClinicalTrial* (www.clinicaltrial.gov), conforme solicitado pelos jornais científicos da área da saúde (NCT01174485).

Antes de participarem da intervenção, os sujeitos passaram por entrevista e avaliação clínica com o intuito de verificar os critérios de elegibilidade. Posteriormente, os sujeitos foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 1) lipoaspiração treinado (LT) e 2) lipoaspiração sedentário (LS). Os sujeitos participaram do estudo por um período de seis meses.

No período basal (PRE), os sujeitos realizaram as seguintes avaliações: mensuração do gasto energético, capacidade física, consumo alimentar, análises plasmáticas e de sensibilidade à insulina, composição corporal e coleta de tecido adiposo para as análises biomoleculares e histológicas. Dois meses após a cirurgia (POS-2), os sujeitos realizaram as avaliações de consumo alimentar, análises plasmáticas e de sensibilidade à insulina e composição corporal. Após estas avaliações, os sujeitos do grupo LT deram início ao treinamento físico, três vezes por semana, de 60 a 90 minutos por sessão, com duração de 16 semanas, enquanto os sujeitos do grupo LS permaneceram sedentários. Por fim, seis meses após a cirurgia (POS-6), ao fim do treinamento do grupo LT, os sujeitos foram submetidos às mesmas avaliações realizadas no período PRE. A Figura 1 ilustra o desenho experimental do estudo.

Figura 1 - Desenho experimental

5.2 COMITÊ DE ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Vita e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), estando hoje sob supervisão do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho, como designado pela própria CONEP.

5.3 SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Os sujeitos que participaram do estudo foram voluntários e selecionados após entrevista agendada no Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da USP e avaliação

médica, os quais tiveram como intuito excluir os candidatos que não satisfizessem os seguintes critérios de inclusão:

- Mulheres saudáveis, com IMC entre 20 e 30 Kg/m²;
- Faixa etária de 20 a 35 anos;
- Ser sedentária (não ter praticando qualquer tipo de atividade física nos últimos seis meses);
- Não estar em dieta restritiva;
- Não ser fumante;
- Apresentar peso corporal estável, sem ter tido variações que excedessem 5 kg nos últimos seis meses;
- Usar como método contraceptivo a mesma pílula anticoncepcional durante os últimos seis meses;¹
- Não apresentar doenças como hipertensão arterial, diabetes mellitos, dislipidemias, cardiopatias, hiper ou hipotireoidismo, nefropatias, distúrbios de coagulação e problemas que impeçam a atividade física;
- Não tomar medicamentos como anti-inflamatórios e antibióticos de forma crônica, ou ainda antidepressivos e medicamentos que tenham ação anorexígena;
- Problemas de saúde ou físicos que impeçam cirurgia ou a prática de exercícios físicos.

As candidatas selecionadas foram informadas sobre todos os detalhes do projeto. Além disso, elas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, referente à participação no estudo.

¹ Este critério de inclusão se justifica pelo fato de que a amostra do estudo foi composta por mulheres que se encontram em idade fértil. Sabendo que a utilização da pílula anticoncepcional auxilia na prevenção de uma possível gestação, que acarretaria no fim da participação da voluntária no projeto, optamos por este critério de inclusão.

5.4 LIPOASPIRAÇÃO

Previamente à cirurgia, foram requisitados os seguintes exames de rotina: ECG, glicemia, uréia, creatinina, hemograma completo com contagem de plaquetas. Embora não tenha havido nenhum caso, seriam excluídas as voluntárias que apresentassem quaisquer anormalidades nesses exames.

A lipoaspiração foi realizada na região abdominal, dorsal e nos flancos. A técnica utilizada foi a “lipoaspiração tumescente”, realizada com geral. A técnica consiste na infusão em grande volume e alta diluição de uma solução anestésica especial, denominada “solução de Klein”, a qual tem como base a lidocaína associada a produtos que provocam diminuição do sangramento no local e neutralizam a fórmula.

Após a anestesia e a infusão da solução de Klein, foram feitas pequenas incisões de 0,5 cm na pele por onde passaram as cânulas de lipoaspiração. O total da gordura aspirada correspondente ao sobrenadante e a quantidade total aspirada foram quantificados. Após alta hospitalar ao fim do dia, as pacientes utilizaram uma cinta modeladora durante 60 dias e realizaram não menos do que 5 sessões de drenagem linfática.

5.5 TREINAMENTO FÍSICO

O treinamento teve início oito semanas após a cirurgia. As sessões de treinamento foram realizadas por 16 semanas e ocorreram três vezes por semana, sempre sob a supervisão de um dos membros da equipe de pesquisa com formação em Educação Física. Cada sessão de treinamento foi composta por exercícios de

força, aeróbio e alongamento, e teve duração total de 60 a 90 minutos, aproximadamente.

Cada sessão de treinamento era iniciada com 5 minutos de aquecimento em esteira. Em seguida, o treinamento de força para exercícios envolvendo os grandes grupamentos musculares, com 1-3 séries de 8-12 RM por exercício, com intervalo de 90 segundos entre as séries era realizado. A duração do treinamento de força foi de aproximadamente 30 minutos por sessão. O treinamento de força era seguido pelo treinamento aeróbio, cuja intensidade foi determinada pelo teste ergoespirométrico máximo e correspondeu ao intervalo de frequência cardíaca entre o limiar anaeróbio (La) e o ponto de compensação respiratória (PCR). À medida que havia adaptação à carga de treinamento, os sujeitos eram incentivados a aumentar a intensidade, aproximando-a do PCR. O controle de intensidade foi realizado pela frequência cardíaca, foi progressiva até atingir 40 minutos. Por fim, a sessão terminava com 5 minutos de exercícios de flexibilidade para os grandes grupamentos musculares.

De maneira a verificar a aderência dos voluntários ao treinamento, solicitamos o preenchimento de lista de presença a cada sessão de treino.

5.6 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FÍSICA

As avaliações da capacidade física foram realizadas nos períodos PRE e POS-6.

5.6.1 Teste ergoespirométrico

Para a determinação dos limiares ventilatórios e potência aeróbia, os pacientes realizaram um teste ergométrico em esteira rolante (*Centurion 200, Micromed*),

seguindo um protocolo em rampa com aumento a cada minuto da velocidade até a exaustão.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo, com as 12 derivações simultâneas (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6). A frequência cardíaca (FC) foi registrada em repouso com o paciente posicionado na esteira rolante, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, a cada dois estágios de exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

A avaliação da potência aeróbia máxima foi feita através da medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_{2max} ou VO_{2pico} , designado doravante pela primeira abreviação, à título de padronização). O paciente foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (*Metalyzer modelo III b/ breath- by- breath*), através de um sistema de sensor que permitiu a mensuração da ventilação pulmonar (VE) a cada expiração. Através de sensores de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2), foram analisadas as frações expiradas de O_2 e CO_2 a cada ciclo respiratório.

A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2). Os testes foram considerados máximos quando um ou mais critérios a seguir foram atingidos: *i.* evidência subjetiva de exaustão (ex. hiperventilação acentuada seguida por desistência do paciente); *ii.* frequência cardíaca de pico > 95% da FC máxima predita; *iii.* razão da troca respiratória (RER) > 1,10; *plateau* no consumo de oxigênio por dois estágios consecutivos. Em todos os casos acima, o

valor de consumo de oxigênio imediatamente antes da interrupção do teste foi considerado como o VO_{2max} .

Para a determinação do La , foram utilizados os seguintes critérios: *i.* incremento nos valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio ao final da expiração (PET_{O_2}), sem concomitante elevação do equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2); *ii.* perda de linearidade da relação entre consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2); *iii.* incremento não-linear do valor da razão da troca respiratória (RER).

O PCR foi determinado de acordo com os seguintes critérios: *i.* menor valor de VE/VCO_2 , antes do incremento progressivo dessa variável; *ii.* maior pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PET_{CO_2}), antes do decréscimo progressivo dessa variável.

Os limiares foram determinados por um único avaliador experiente. Todos os testes foram conduzidos sob a supervisão de um médico.

5.6.2 Avaliação da força muscular (Teste de 1RM)

Todas as voluntárias completaram duas sessões de familiarização aos testes de força para membros inferiores e superiores. O intervalo mínimo de 48 horas foi realizado entre as sessões de familiarização e o teste de força. Durante as sessões de familiarização, os sujeitos realizaram um aquecimento que consistiu de 5 minutos de caminhada em esteira rolante, seguida de exercícios de alongamento para os diferentes grupamentos musculares. Após o aquecimento, os sujeitos foram familiarizados como o teste de força de 1RM no aparelho “leg-press” e “supino” (variação < 5% entre as sessões para cada aparelho).

Após as duas sessões de familiarização as voluntárias realizaram o teste de 1RM para membros inferiores (utilizando o aparelho “leg press”) e para membros superiores (utilizando o aparelho “supino”) (Nakagym model NK5070, SP, Brazil). O protocolo de teste foi realizado da seguinte forma: os sujeitos realizaram um aquecimento que consistiu de caminhada de 5 minutos em esteira rolante, seguida de exercícios de alongamento para os diferentes grupamentos musculares e duas séries de aquecimento para cada aparelho. A primeira série consistiu de cinco repetições utilizando um peso leve (50% do 1RM estimado). Na segunda série, três minutos após a primeira série, os sujeitos realizaram três repetições utilizando peso moderado (70% do 1RM estimado). Três minutos após a segunda série, os sujeitos tiveram cinco tentativas para atingir a carga de 1RM (i.e. peso máximo que pôde ser levantado uma vez com técnica adequada), com intervalo de 3 a 5 minutos entre elas. Os testes por um pesquisador experiente com este tipo de teste.

5.7 COLETA SANGÜÍNEA

As coletas sanguíneas foram realizadas nos períodos PRE, POS-2 e POS-6 (72 horas após a última sessão de treino). Para tal, as voluntárias compareceram ao laboratório em jejum noturno de 12 horas. Foram coletados aproximadamente 50 ml de sangue da veia ante-cubital para posterior análise da concentração de colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, APOAI, APOB, leptina, adiponectina, IL-6, IL-10, TNF- α , insulina e glicose. As amostras foram imediatamente centrifugadas a 4º Celsius, 3000 rotações por minuto, durante 15 minutos. O plasma foi pipetado e dispensado em *eppendorfs*, que foram congelados para as subseqüentes análises.

5.8 CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA, ADIPONECTINA, IL-6, TNF- α E IL-10

As concentrações de leptina e adiponectina plasmáticas foram determinadas pelo de ensaio enzimático quantitativo, utilizando “kits” comerciais específicos (Linco Research Inc, St. Louis, MO - EUA), bem como as concentrações de IL-6, de TNF- α e de IL-10 (Biolegend, San Diego, CA – EUA).

5.9 SENSIBILIDADE À INSULINA – TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE (OGTT)

Para avaliação da sensibilidade à insulina, foi realizado o teste oral de tolerância à glicose nos períodos PRE, POS-2 e POS-6 (72 horas após a última sessão de treino). As voluntárias compareceram ao laboratório em jejum noturno de 10 horas. Foram coletados 10 ml de sangue da veia ante-cubital nos momentos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos possibilitando o traçado das curvas glicêmica e insulinêmica. Cabe ressaltar que o momento zero foi realizado em jejum e precedeu a carga de glicose (75g de dextrose em solução de 300 ml de água).

As amostras foram mantidas em isopor com gelo e imediatamente após o procedimento, centrifugadas - 3000 rpm, 15 minutos, 4° C - e analisadas no mesmo dia. A insulinemia foi determinada pela técnica de ensaio enzimático quantitativo (Linco Research Inc, St. Louis, MO - EUA). A glicemia foi dosada com auxílio de espectrofotômetro, utilizando-se Kit de glicose enzimático colorimétrico (Glicose Líquido Estável, Bioclin®, Belo Horizonte). As áreas totais e incrementais abaixo da curva de insulina e glicose foram calculadas por meio do modelo trapezóide. A partir dos valores de glicemia e insulinemia de jejum, foram calculados os índices glicose/insulina (G/I) e *Homeostase Model Assessment* (HOMA IR e HOMA B), que

estimam a sensibilidade à insulina e a função das células beta, respectivamente (MATTHEWS ET AL, 1985).

5.10 PERFIL LIPÍDICO

5.10.1 Colesterol total e frações

O colesterol total foi determinado pelo método enzimático colorimétrico CHOD/PAP, bem como o HDL-colesterol (lipoproteína de alta densidade) e o LDL-colesterol (lipoproteína de baixa densidade) (kit CELM, Barueri, SP, Brasil).

5.10.2 Triglicerídeos

Os triglicerídeos (TG) plasmáticos foram dosados pelo método enzimático colorimétrico GPO-PAP (kit CELM, Barueri, SP, Brasil). A partir desta dosagem foi possível inferir as concentrações de VLDL-colesterol (very low density liprotein – lipoproteína de baixa densidade), conforme Friedewald et al (1972):

$$\text{VLDL-col (mg/dL)} = \text{triglicerídeos}/5$$

5.10.3 Apolipoproteínas AI e B

A apolipoproteína AI (apoAI) e a apolipoproteína B (apoB) foram dosadas pelo método imunoturbidimétrico (kit Roche, São Paulo, Brasil).

5.11 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação da composição corporal foi realizada nos períodos PRE, POS-2 e POS-6.

5.11.1 Peso e altura

As voluntárias foram pesadas em balança digital. A altura foi determinada na posição em pé, com auxílio de estadiômetro. Essas medidas foram utilizadas na realização do índice de massa corporal (IMC), o qual foi calculado pela fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$$

5.11.2 Adiposidade

A quantidade de gordura corporal foi estimada por meio da pesagem hidrostática. Para realizá-la, as voluntárias submergiram todo o seu corpo em um tanque contendo água aquecida e tratada, após terem feito uma expiração máxima. A densidade corporal foi calculada segundo Wilmore e Behnke (1969), a gordura corporal segundo Siri (1961) e o volume residual de acordo com Goldman e Becklake (1959).

5.11.3 Distribuição de gordura corporal

Todas as imagens foram obtidas em um aparelho SIEMENS – SOMATON PLUS 4, com o paciente na posição supina e os ombros estendidos com as mãos acima de cabeça. Os exames foram realizados por técnicos especializados em radiologia sob supervisão médica.

Foram realizadas três aquisições: cicatriz umbilical, trocânter maior e terço superior da coxa. Os parâmetros de aquisição das imagens foram: espessura do corte = 10mm; incremento da mesa = 10mm, 0,75 rot/s, 120 Kv, 68mAs por corte e campo de visão = 500. Os valores de densidade utilizados foram de -30 a -190 para tecido adiposo e 30 a 100 para tecido muscular de “normal densidade” (KELLEY; GOODPASTER, 2001).

5.12 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

As voluntárias foram orientadas a não alterar seu consumo alimentar ao longo de todo o estudo. A fim de avaliar quaisquer alterações, foram realizadas avaliações nutricionais durante o estudo, por meio do diário alimentar, nos períodos PRE, POS-2 e POS-6.

O diário alimentar foi preenchido em 7 dias consecutivos. Três dias aleatórios foram utilizados para a análise dos dados, sendo um dia de final de semana, para que a variação da ingestão que normalmente ocorre neste período conste na avaliação. Os diários foram conferidos no momento de sua devolução e, caso alguma inconsistência fosse notada, o sujeito era indagado. Todos os sujeitos foram treinados para preenchimento do diário alimentar, segundo protocolo já testado pelo nosso grupo de pesquisa. As voluntárias tiveram ainda o auxílio de uma cartilha com desenhos de utensílios e porções, desenvolvida e validada pela equipe de pesquisa do nosso laboratório (POLACOW et al, 2003), para que pudessem estimar com mais precisão as medidas caseiras e os tamanhos dos alimentos.

Os diários foram tabulados com o auxílio do programa Dietpro[®]. Foi avaliada a ingestão de: energia, macronutrientes, colesterol, ácidos graxos saturados e insaturados e fibra alimentar.

5.13 BIÓPSIA DO TECIDO ADIPOSEO SUBCUTÂNEO

Este procedimento foi realizado nos períodos PRE e POS-6 (72 horas após a última sessão de treino). Para tal, foi extraída uma pequena amostra (aproximadamente 300 mg) do tecido adiposo subcutâneo abdominal e femoral.

Para a realização do procedimento, o sujeito se manteve deitado em uma maca. Após a identificação da área abdominal e femoral, caso houvesse necessidade, as áreas eram tricotomizadas (remoção dos pêlos), com o uso de lâminas descartáveis individuais e limpas com antisséptico cirúrgico. Seguindo a limpeza da área, o médico responsável administrava 3 cc de xilocaína a 2% para anestesiá-lo localmente. Após a aplicação do anestésico, a área a ser biopsiada foi novamente limpa com antisséptico cirúrgico. Em seguida, foi colocado um campo-cirúrgico esterilizado, individual e descartável para a realização da biópsia.

Uma vez anestesiado o local, foi feita a incisão para a lipectomia do tecido adiposo. Para tal, o médico responsável utilizou uma lâmina de bisturi esterilizada, individual e descartável para realizar a incisão na pele de aproximadamente 0,5 cm de extensão. A lipectomia foi realizada com o uso de pinça e lâmina esterilizadas, seguida do fechamento da incisão com sutura e bandagem esterilizada e coberta com uma pequena atadura para prevenir o seu desprendimento.

O tecido coletado foi imediatamente dividido para as análises histológicas e biomoleculares. Aproximadamente 50 mg foram colocados em paraformaldeído 4% para a análise do tamanho do adipócito e o restante imediatamente congelado e armazenado a -70°C para a análise de expressão gênica.

5.13.1 Expressão gênica de leptina, adiponectina, IL-6, IL-10, TNF- α , PPAR γ , C/EBP α , SREBP-1c, lipoproteína lípase (LPL), lípase hormônio sensível (HSL) pelo método RT-PCR

O RNA total (RNA tot) do tecido foi extraído com o RNeasy® Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany), seguindo as instruções do fabricante. Para avaliação da concentração e pureza do RNA tot, foram realizados ensaios espectrofotométricos sob comprimento de onda de 260 a 280 nm. A razão $A_{260/280}$ é proporcional à concentração de RNA tot na amostra. O cDNA foi gerado pela incubação de 1 μ g de RNA, 1 μ g de OligoDTs (0,05 μ g/ μ L), completando com Água-DEPC para 12,5 μ L de volume total da reação, por 10 minutos a 4°C, em termociclador (Gene Amp®, PCR system 9700). Em seguida, o cDNA foi amplificado adicionando o Mix de dNTPs Mix, RT M-MLV, M DTT e 5x Buffer (M-MLV RT) (Promega, WI, EUA) às amostras e incubando-as em termociclador, a 42°C por 60 minutos (união dos nucleotídeos para formação e amplificação de cDNA) e a 95°C por 10 minutos (inativação da enzima RT).

Para a realização do PCR, 5 μ L de cDNA foram adicionados de 25 μ L de SYBR-Green (Life Technologies, CA, EUA) 2 μ L do primer sense e 2 μ L do primer antisense. A sequência dos primers utilizados pode ser encontrada abaixo na Tabela 1. Todas as reações de amplificação foram realizadas em termociclador Rotor Gene-Q (Qiagen).

O valor de Δ CT foi obtido pela subtração do valor de CT do gene de interesse pelo valor de CT de IPO-8 (gene de referência). Para cada gene, o valor médio dos Δ C_T no tempo PRE (média de todos os sujeitos) foi então subtraído do valor de Δ C_T de cada sujeito, gerando o valor de Δ - Δ C_T. A expressão do gene foi então avaliada pelo *fold* do gene ($2^{-\Delta-\Delta C_T}$). Os dados foram expressos considerando os valores de *fold* do tempo PRE como 1.

Tabela 1 - Sequências de primers para o RT-PCR

Gene	Primer sense	Primer antisense
Adiponectina	AGGCCGTGATGGCAGAGATG	CTTCTCCAGGTTCTCCTTTCCTGC
Leptina	CACCAGCAGGATCAATGACATTTTC	TGCCAGTGTCTGGTCCATCTTG
IL-6	AAAGAGGCACTGGCAGAAAA	CATGCTACATTTGCCGAAGA
IL-10	CAGCTGTTCTCCCCAGGAAA	AGGGAGGCCTCTTCATTCAT
TNF- α	CTGCCCCAATCCCTTTATT	CCCAATTCTCTTTTGTAGCC
LPL	TATCCGCGTGATTGCAGAGA	AGAGAGTCGATGAAGAGATGAATGG
HSL	ACGCTGCATAAGGGATGCTT	CCTGTCTCGTTGCGTTTGTAGT
PPAR γ	GCCAAGCTGCTCCAGAAAAT	TGATCACCTGCAGTAGCTGCA
C/EBP α	TCGGCCGACTTCTACGAGGC	AGGCGCTGATGTGATGGACG
SREBP	GCAGGGGTAGGGCCAACGGCCT	CATGTCTTCGAAAGTGCAATCC
IPO-8	CGAGAACGAGCTCAACCAGTCCT	AGCTGCCTGTCGTACTIONTGGGA

5.14 TAXA METABÓLICA DE REPOUSO

A avaliação da taxa metabólica basal foi realizada nos períodos PRE e POS-6 pelo método de calorimetria indireta, imediatamente antes do teste ergoespirométrico máximo. Para tal, os sujeitos foram permaneceram em repouso completo, posição supina, por 15 minutos, em uma sala silenciosa e escurecida. Durante o teste, os sujeitos foram conectados a um ergoespirômetro computadorizado (*Metalyzer modelo III b/ breath- by- breath*). Por meio de sensores de oxigênio (O₂) e de dióxido de carbono (CO₂), foram analisadas as frações expiradas de O₂ e CO₂ a cada ciclo respiratório durante os 15 minutos de repouso. A partir das análises das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO₂) e a razão de troca respiratória (RER) para cada ciclo respiratório. O equivalente calórico utilizado para os valores de RER foi então

calculado. Os valores utilizados para cálculo da taxa metabólica de repouso foram obtidos pelas médias dos dados coletados durante os 15 minutos de teste. A taxa metabólica basal foi expressa de forma absoluta (Kcal/dia) e relativa ao peso corporal (Kcal/dia.Kg de peso corporal) e à massa magra (Kcal/dia.Kg de massa magra).

5.15 DETERMINAÇÃO DA ÁREA DOS ADIPÓCITOS

Após a biópsia, aproximadamente 50 mg do tecido foram colocados em solução de paraformaldeído 4% por 24 horas, para bloqueio e manutenção das estruturas do tecido. Após as 24 horas, o tecido foi colocado em solução de álcool 70%, onde pode ser armazenado por tempo indeterminado.

A fim de remover as gorduras livres, o tecido foi lavado (3 banhos de 30 minutos cada em cada solução) nas seguintes soluções: álcool 95%, álcool 100%, xilol. O tecido foi então lavado em parafina (3 banhos de 30 minutos) e incluído no bloco de suporte para inclusão. Em seguida, o tecido incluído foi submetido a cortes de forma serial, de modo que três lâminas fossem feitas, cada uma com 3 amostras de tecido. As lâminas foram então desparafinizadas e fechadas para posterior leitura e medida das áreas dos adipócitos.

Para a leitura e medida das respectivas áreas das células adiposas, foi utilizado um sistema de microscopia ótica modelo KS-300 da Carl Zeiss do Brasil. Foram medidas aproximadamente 60 áreas de adipócitos dos tecidos adiposos de cada indivíduo. As leituras foram processadas a partir do software Image Tool, desenvolvido pelo Departamento de Diagnósticos Odontológicos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Texas, EUA, por Wilcox et al (1997), e disponibilizado através do endereço eletrônico <http://www.uthscsa.edu/dig/itdesc.html>. Os valores médios foram expressos em μm^2 .

5.16 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Antes da análise inferencial, a presença de outliers foi verificada e a normalidade dos dados testada. Tendo garantido os pressupostos fundamentais para utilização da análise de variância, o Mixed Model (SAS®) para análises de medidas repetidas foi empregado e, quando pertinente, Post hoc de Tukey para comparações múltiplas. Foram testadas seis estruturas de matriz de covariâncias diferentes (auto-regressivo, auto-regressivo heterogêneo, compound simétrico, compound simétrico heterogêneo, toeplitz e unstructured), sendo utilizado o menor valor de BIC (critério de Schwarz Baesian) para determinar a estrutura que melhor se ajustasse ao modelo. Os grupos e os períodos foram considerados fatores fixos e os sujeitos definidos como fatores aleatórios. Todas as análises foram conduzidas de acordo com o princípio de intenção de tratamento. O teste t de student foi empregado para as comparações dos valores de delta entre os grupos.

Todos os dados foram expressos em média $\pm$ desvio ou erro padrão. O nível de significância adotado para rejeitar a hipótese nula foi de $P \leq 0,05$. O software utilizado foi o SAS versão 9.1.

6. RESULTADOS

6.1 PARTICIPANTES

Os sujeitos foram recrutados e selecionados no período de outubro de 2008 a setembro de 2009. Aproximadamente 500 sujeitos responderam ao convite por e-mail e telefone. Duzentos e cinquenta foram convidados para a reunião inicial, dentre os quais 41 atingiram os critérios de inclusão. Dessas 41 voluntárias, cinco foram excluídas da amostra: duas voluntárias apresentaram valores alterados nos exames basais, uma voluntária não completou os exames finais e duas voluntárias desistiram de participar do estudo. A amostra final foi composta por 36 sujeitos, dos quais 18 fizeram parte do grupo treinado (LT) e 18 do grupo sedentário (LS). A randomização foi realizada de forma estratificada pelos valores de porcentagem de gordura corporal, em blocos de 4 sujeitos. A Figura 2 ilustra o fluxograma de sujeitos do estudo.

Figura 2 - Fluxograma de sujeitos do estudo

A Tabela 2 ilustra as características gerais dos grupos. Não houve diferença para nenhuma variável no período basal (PRE) entre os grupos.

Tabela 2 - Características dos grupos

	Grupo treinado (LT)	Grupo sedentário (LS)
	(n = 18)	(n = 18)
Idade (anos)	27,3 (4,2)	25,4 (4,7)
Altura (m)	1,63 (0,06)	1,61 (0,06)
Peso corporal (kg)	61,7 (5,4)	59,7 (5,8)
IMC (kg/m²)	23,2 (1,3)	23,0 (1,8)
% Gordura corporal	28,7 (3,4)	29,3 (3,6)
Massa gorda (kg)	17,9 (3,0)	17,6 (3,2)
Massa magra (Kg)	43,9 (3,7)	42,2 (3,9)
VO2máx (ml/kg.min)	31,1 (3,1)	30,5 (4,6)
Índice HOMA	1,70 (0,89)	1,88 (0,94)
Colesterol total (mg/dL)	180,5 (30,8)	177,0 (22,9)
LDL-colesterol (mg/dL)	94,6 (22,3)	95,0 (24,0)
HDL-colesterol (mg/dL)	66,3 (13,3)	61,3 (16,6)
TG (mg/dL)	98,2 (38,6)	104,8 (43,9)

Dados como média (desvio padrão). Legenda: IMC = Índice de massa corporal; TG = triglicérides. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

6.2 CIRURGIA DE LIPOASPIRAÇÃO

O volume total médio aspirado foi determinado 15 minutos após o término da cirurgia, permitindo a melhor identificação do sobrenadante. Calculamos ainda o conteúdo lipídico presente no volume aspirado, considerando que 75% do sobrenadante seja composto por lipídios (MATARASSO Et al, 1998). O volume total aspirado, o quanto ele representa do peso corporal total, a quantidade de gordura aspirada estimada e o quanto ela representa do conteúdo de gordura corporal podem ser vistos na Tabela 3.

Tabela 3 - Características da cirurgia de lipoaspiração quanto ao volume aspirado.

n = 36	
Peso (Kg)	61,3 (6,4)
Massa gorda (Kg)	17,8 (3,6)
Volume aspirado (mL)	1857,1 (489,6)
Conteúdo lipídico (mL)	930,2 (272,7)
% do Peso	1,5 (0,7)
% da Massa gorda	5,2 (1,1)

Dados como média (desvio padrão).

6.3 CONSUMO ALIMENTAR

Os dados de consumo alimentar estão expressos na Tabela 4, como a média de três diários alimentares escolhidos aleatoriamente, sendo um dia de final de semana e dois de dias de semana. Não houve diferença significativa intra e entre os grupos para nenhuma das variáveis em nenhum período.

Tabela 4 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no consumo alimentar

	Grupo treinado (LT)			Grupo sedentário (LS)		
	(n = 18)			N = (18)		
	PRE	POS-2	POS-6	PRE	POS-2	POS-6
VET (Kcal)	1919 (556)	1897 (501)	1831 (497)	1779 (311)	1626 (301)	1680 (401)
VET/PC (Kcal)	31,4 (8,4)	32,1 (8,1)	30,6 (8,7)	29,9 (5,0)	28,1 (5,9)	28,6 (6,9)
CHO (g)	229 (84)	223 (63)	206 (57)	208 (43)	198 (41)	196 (52)
CHO (% do VET)	48 (9)	47 (5)	46 (8)	47 (8)	49 (8)	47 (9)
CHO/PC (g)	3,8 (1,3)	3,8 (1,0)	3,4 (1,1)	3,5 (0,6)	3,4 (0,6)	3,3 (0,7)
PROT (g)	69 (16)	75 (20)	79 (16)	72 (30)	63 (22)	67 (20)
PROT (% do VET)	15 (3)	16 (4)	18 (3)	16 (6)	15 (4)	16 (4)
PROT/PC (g)	1,1 (0,3)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)	1,2 (0,5)	1,1 (0,4)	1,2 (0,4)
LIP (g)	78 (22)	72 (25)	77 (31)	66 (18)	61 (18)	67 (22)
LIP (% do VET)	37 (6)	34 (6)	37 (9)	33 (6)	34 (18)	35 (7)
LIP/PC (g)	1,3 (0,3)	1,2 (0,4)	1,3 (0,5)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,1 (0,4)
COL (mg)	173 (76)	180 (88)	221 (92)	197 (127)	169 (68)	184 (75)
AGMONO (g)	16,2 (7,3)	14,5 (4,7)	15,1 (10,0)	13,0 (5,9)	11,6 (5,6)	12,2 (6,8)
AGPOLI (g)	11,2 (5,2)	9,8 (5,6)	10,6 (4,6)	10,1 (4,7)	9,9 (7,0)	11,2 (6,1)
AGSAT (g)	17,3 (9,1)	16,1 (8,1)	16,1 (7,3)	14,3 (7,8)	12,7 (6,2)	13,3 (5,1)
FIBRA (g)	12,0 (5,1)	10,8 (6,4)	10,2 (4,6)	10,1 (4,4)	8,9 (3,6)	8,9 (4,8)

Dados como média (desvio padrão). Legenda: VET = valor energético total; PC = peso corporal; CHO = carboidrato; PROT = proteína; LIP = lipídio; COL = colesterol; AGMONO = ácido graxo monoinsaturado; AGPOLI = ácido graxo poliinsaturado; AGSAT = ácido graxo saturado. Não foram observadas diferenças significativas em relação ao tempo e ao tratamento.

6.4 APTIDÃO FÍSICA

A aderência ao treinamento foi de $74,0 \pm 13,2$ % para o grupo treinado (LT).

6.4.1 Condicionamento aeróbio

A Tabela 5 apresenta os dados da capacidade aeróbia, avaliada pelo teste ergoespirométrico nos tempos PRE e POS-6. O grupo LT apresentou aumento do $VO_{2máx}$ e do VO_2 no ponto de compensação respiratória (PCR), aumento da velocidade máxima atingida e da velocidade atingida no PCR, e diminuição da frequência cardíaca de repouso, indicando melhora do condicionamento aeróbio deste grupo quando comparado ao grupo LS (efeito de interação grupo x tempo, $p < 0,01$).

Tabela 5 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na capacidade aeróbia

	Grupo treinado (LT)		Grupo sedentário (LS)	
	(n = 18)		N = (18)	
	PRE	POS-6	PRE	POS-6
$VO_{2máx}$ (ml/kg.min)	31,1 (3,1) ^a	35,1 (2,8) ^b	30,5 (4,6) ^a	30,2 (3,6) ^a
VO_2 PCR (ml/kg.min)	26,4 (4,3) ^a	30,9 (3,2) ^b	26,5 (4,8) ^a	26,1 (4,1) ^a
V-$VO_{2máx}$ (Km/h)	10,3 (0,8) ^a	11,4 (0,8) ^b	10,2 (1,1) ^a	10,0 (1,1) ^a
V-VO_2 PCR (Km/h)	8,6 (1,0) ^a	9,5 (0,8) ^b	8,4 (1,1) ^a	8,3 (0,9) ^a
FC repouso	80 (8) ^a	68 (8) ^b	76 (7) ^a	76 (8) ^a

Dados como média (desvio padrão). Dados com letras sobrescritas diferentes são significativamente diferentes ($p < 0,05$). Legenda: FC repouso = frequência cardíaca de repouso; V- $VO_{2máx}$ = velocidade máxima atingida; V- VO_2 PCR = velocidade atingida no PCR.

6.4.2 Força muscular

A Tabela 6 apresenta os dados da força muscular, avaliada pelos testes de força máxima dinâmica (1RM para supino e leg-press) nos tempos PRE e POS-6. O grupo treinado apresentou aumento dos valores de 1RM para supino e leg-press, indicando melhora da força muscular deste grupo quando comparado ao grupo sedentário (efeito de interação grupo x tempo, $p=0,0001$).

Tabela 6 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na força muscular

	Grupo treinado (LT)		Grupo sedentário (LS)	
	(n = 18)		N = (18)	
	PRE	POS-6	PRE	POS-6
Supino 1RM (kg)	39 (7) ^a	56 (13) ^b	37 (7) ^a	38 (6) ^a
Legpress 1 RM (Kg)	108 (29) ^a	150 (34) ^b	96 (19) ^a	101 (22) ^a

Dados como média (desvio padrão). Dados com letras sobrescritas diferentes são significativamente diferentes ($p<0,05$). Legenda: 1 RM = 1 repetição máxima.

6.5 COMPOSIÇÃO CORPORAL

Os dados de composição corporal estão expressos na tabela 7 e ilustrados nas Figuras 3 e 4.

Tabela 7 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico na composição corporal

	Grupo treinado (LT)			Grupo sedentário (LS)		
	(n = 18)			N = (18)		
	PRE	POS-2	POS-6	PRE	POS-2	POS-6
Peso corporal (kg)	61,7 (5,4) ^a	60,8 (5,2) ^b	61,4 (5,7) ^{ab}	59,7 (5,8) ^a	58,5 (6,1) ^b	58,9 (6,4) ^{ab}
Índice de massa corporal (kg/m²)	23,2 (1,3) ^a	22,9 (1,2) ^b	23,1 (1,5) ^{ab}	23,0 (1,8) ^a	22,5 (1,9) ^b	22,6 (1,9) ^{ab}
% Gordura corporal	28,7 (3,4) ^a	27,3 (3,0) ^b	26,2 (2,8) ^b	29,3 (3,6) ^a	27,4 (3,5) ^b	28,1 (3,9) ^{ab}
Massa gorda (kg)	17,9 (3,0) ^a	16,7 (2,7) ^b	16,3 (2,8) ^b	17,6 (3,2) ^a	16,1 (3,1) ^b	16,6 (3,5) ^b
Massa magra (Kg)	43,9 (3,7) ^a	44,2 (3,7) ^a	45,1 (3,8) ^b	42,3 (3,9) ^a	42,4 (4,1) ^a	42,2 (4,1) ^{a*}
TAT (cm²)	289 (46) ^a	209 (39) ^b	199 (31) ^b	285 (55) ^a	211 (48) ^b	216 (53) ^b
TAS (cm²)	246 (42) ^a	166 (36) ^b	159 (30) ^b	244 (52) ^a	170 (42) ^b	170 (49) ^b
TAV (cm²)	43,3 (10,0) ^a	42,7 (12,4) ^a	40,0 (10,7) ^a	41,8 (15,5) ^a	41,1 (15,6) ^a	46,0 (14,8) ^{b*}
TAG (cm²)	308 (48) ^a	310 (61) ^a	292 (50) ^{b*}	291 (51) ^a	293 (52) ^a	292 (61) ^a
TAF (cm²)	173 (26) ^a	174 (32) ^a	162 (28) ^{b*}	164 (32) ^a	168 (34) ^a	164 (37) ^a
TAV/TAS	0,18 (0,04) ^a	0,27 (0,10) ^b	0,26 (0,09) ^b	0,18 (0,08) ^a	0,25 (0,10) ^b	0,29 (0,13) ^{c*}

Dados como média (desvio padrão). Dados com letras sobrescritas diferentes são significativamente diferentes (p<0,05). *efeito simples (não houve efeito de interação). Legenda: TAT = tecido adiposo abdominal total; TAS = tecido adiposo abdominal subcutâneo; TAV = tecido adiposo abdominal visceral; TASG = tecido adiposo subcutâneo gluteal; TASF = tecido adiposo subcutâneo femoral; TAV/TAS = razão de TAV dividido pelo TAS.

Houve diminuição significativa ($p=0,0001$) do peso corporal, IMC, massa gorda (MG), porcentagem de gordura corporal, tecido adiposo abdominal total (TAT), tecido adiposo abdominal subcutâneo (TAS) e aumento significativo ($p=0,0001$) da razão tecido adiposo visceral/tecido adiposo subcutâneo (TAV/TAS) do tempo PRE para POS-2 (efeito principal de tempo). Massa magra (MM), tecido adiposo subcutâneo do glúteo (TAG) e tecido adiposo subcutâneo femoral (TAF) permaneceram inalterados do tempo PRE para POS-2.

As variáveis TAT e TAS permaneceram diminuídas no POS-6 ($p=0,0001$), enquanto o peso corporal retornou aos valores basais em ambos os grupos (efeito principal de tempo). Entretanto, apenas o grupo treinado (LT) manteve os valores reduzidos de massa gorda e de porcentagem de gordura corporal no POS-6 (efeito simples, $p=0,0002$ e $p=0,001$, respectivamente), enquanto o grupo sedentário apresentou retorno aos valores basais. Houve ainda redução dos valores de TAG e TAF e aumento da massa magra (MM) do POS-2 para o POS-6 apenas no grupo treinado (efeito simples, $p=0,02$, $p=0,02$ e $p=0,005$) (Figuras 3 e 4).

O tecido adiposo abdominal visceral (TAV) não sofreu alterações do tempo PRE para o tempo POS-2 em ambos os grupos. Entretanto, o grupo sedentário apresentou aumento significativo do TAV do POS-2 para o POS-6, consistente com o aumento da razão TAV/TAS (efeito simples, $p=0,05$ e $p=0,01$, respectivamente) (Figura 4).

Figura 3 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na composição corporal.

(A) peso corporal, (B) porcentagem de gordura corporal, (C) massa gorda, (D) massa magra. Dados como média e erro padrão. * $p < 0,05$ entre períodos (efeito simples). Para valores, ver Tabela 7.

Figura 4 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na distribuição de gordura corporal (A) tecido adiposo subcutâneo do glúteo (TAG), (B) tecido adiposo subcutâneo femoral (TAF), (C) tecido adiposo abdominal subcutâneo (TAS), (D) tecido adiposo visceral, (E) razão TAV/TAS. Dados como média e erro padrão. * $p < 0,05$ entre períodos (efeito simples). Para valores, ver Tabela 7.

Além disso, o delta do TAV (valores do tempo POS-6 subtraídos dos valores do tempo PRE) do grupo LS foi significativamente maior do que o do grupo LT (Figura 5).

Figura 5 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no tecido adiposo abdominal visceral (TAV)
Expresso como a diferença entre os valores do tempo PRE e do tempo POS-6 (delta) (média e erro padrão). * LT vs LS ($p=0,007$).

6.6 PERFIL LIPÍDICO

A Tabela 8 e a Figura 6 ilustram os dados de perfil lipídico.

Tabela 8 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico no perfil lipídico

	Grupo treinado (LT)			Grupo sedentário (LS)		
	(n = 18)			N = (18)		
	PRE	POS-2	POS-6	PRE	POS-2	POS-6
Colesterol total (mg/dL)	180,5 (30,8) ^a	196,7 (30,5) ^b	187,3 (22,8) ^b	177,0 (22,8) ^a	188,2 (23,3) ^b	190,5 (26,9) ^b
HDL (mg/dL)	66,3 (13,3) ^a	67,1 (11,3) ^a	64,5 (13,1) ^a	61,3 (16,6) ^a	64,1 (15,7) ^a	61,8 (15,9) ^a
LDL (mg/dL)	94,6 (22,3) ^a	110,1 (22,3) ^b	102,4 (19,5) ^b	95,0 (24,0) ^a	102,1 (26,7) ^b	107,1 (27,6) ^b
VLDL (mg/dL)	19,6 (7,7) ^a	19,4 (7,0) ^a	19,4 (7,1) ^a	21,2 (8,8) ^a	20,2 (6,4) ^a	18,4 (6,8) ^a
Triglicérides (mg/dL)	98,2 (38,6) ^a	97,3 (35,3) ^a	98,1 (35,1) ^a	104,8 (43,9) ^a	100,9 (31,4) ^a	91,2 (34,3) ^a
ApoAI (mg/dL)	175,1 (30,4) ^a	168,1 (35,4) ^a	172,9 (28,9) ^a	169,1 (35,0) ^a	174,1 (42,3) ^a	165,5 (42,3) ^a
ApoAII (mg/dL)	44,3 (6,8) ^a	44,8 (11,9) ^a	40,5 (9,1) ^a	40,1 (6,9) ^a	43,1 (9,1) ^a	43,9 (7,8) ^a
ApoB (mg/dL)	76,6 (16,0) ^a	82,9 (23,5) ^a	77,5 (16,4) ^a	83,1 (24,9) ^a	77,1 (18,2) ^a	81,8 (25,3) ^a
LDL/ApoB	1,22 (0,24) ^a	1,35 (0,23) ^b	1,35 (0,23) ^b	1,20 (0,37) ^a	1,35 (0,32) ^b	1,40 (0,38) ^b

Dados como média (desvio padrão). Dados com letras sobrescritas diferentes são significativamente diferentes ($p < 0,05$).

Legenda: ApoAI = apolipoproteína AI; ApoAII = apolipoproteína AII; ApoB = Apolipoproteína B; LDL/ApoB = razão de LDL dividido por ApoB.

Não houve diferença significativa entre e intragrupos em qualquer momento para as variáveis: HDL, VLDL, triglicérides, ApoAI, ApoAII e ApoB . Efeito principal de tempo foi observado para as variáveis: colesterol total, LDL e LDL/ApoB. Ambos os grupos apresentaram aumento do colesterol total ($p=0,001$), de LDL-colesterol ($p=0,0003$) e da razão LDL/ApoB ($p=0,05$) do tempo PRE para o tempo PÓS-2, os quais se mantiveram

elevados no PÓS-6, sem ter havido qualquer efeito do treinamento (efeito principal de tempo, $p=0,03$, $p=0,002$ e $p=0,05$, respectivamente) (Figura 6).

Figura 6 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no perfil lipídico (A) colesterol total, (B) LDL-colesterol, (C) apolipoproteína B (ApoB), (D) razão LDL-colesterol/ApoB. Dados como média e erro padrão. * $p < 0,05$ entre períodos (efeito simples). Para valores, ver Tabela 8.

6.7 TOLERÂNCIA À GLICOSE E SENSIBILIDADE À INSULINA

A Tabela 9 e a Figura 7 ilustram os dados de tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, avaliados pelo teste OGTT e pelos índices de sensibilidade à insulina: G/I, Homa IR e HOMA B.

Tabela 9 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico nos índices de sensibilidade à insulina e tolerância à glicose

	Grupo treinado (LT)			Grupo sedentário (LS)		
	(n = 18)			N = (18)		
	PRE	POS-2	POS-6	PRE	POS-2	POS-6
Glicemia (md/dL)	88,4 (8,8) ^a	86,6 (5,8) ^a	88,1 (7,4) ^a	86,7 (8,0) ^a	87,0 (5,0) ^a	88,2 (6,7) ^a
Insulinemia (μU/mL)	7,7 (3,7) ^a	8,2 (6,6) ^a	7,1 (3,4) ^a	8,7 (3,8) ^a	8,5 (3,3) ^a	8,2 (3,3) ^a
Índice HOMA IR	1,70 (0,89) ^a	1,72 (1,31) ^a	1,58 (0,84) ^a	1,88 (0,94) ^a	1,85 (0,76) ^a	1,81 (0,77) ^a
Índice HOMA B	27,7 (14,4) ^a	31,4 (29,6) ^a	25,1 (12,9) ^a	32,2 (14,5) ^a	31,6 (12,9) ^a	29,7 (12,6) ^a
Índice G/I	14,0 (6,2) ^a	14,5 (7,7) ^a	15,0 (6,1) ^a	12,4 (6,9) ^a	12,2 (6,5) ^a	12,7 (5,6) ^a
AUC-G (mg/dL/min)	13496 (2082) ^a	13507 (2391) ^a	12340 (2457) ^a	12932 (1952) ^a	13698 (3192) ^a	13230 (3211) ^a
AUC-I (μU/mL/min)	6292 (2634) ^a	5213 (1656) ^a	4251 (1151) ^{b*}	6725 (1966) ^a	6641 (2505) ^a	6497 (3014) ^a

Dados como média (desvio padrão). Dados com letras sobrescritas diferentes são significativamente diferentes (p<0,05).

*efeito simples (não houve efeito de interação). Legenda: Índice G/I = Glicemia de jejum / Insulinemia de jejum; AUC-G = área abaixo da curva glicêmica; AUC-I = área abaixo da curva insulinêmica

Não houve alteração significativa dos índices de sensibilidade à insulina, da glicemia e da insulinemia de jejum em relação ao tempo ou ao tratamento. Não houve ainda alteração significativa dos valores de glicemia nos demais pontos da curva, bem como da área total abaixo da curva de glicose (AUC-G) em relação ao tempo ou ao tratamento (Figura 7).

Não houve alteração dos valores de insulinemia em qualquer ponto da curva ou da área total abaixo da curva de insulina (AUC-I) do tempo PRE para o tempo POS-2 no grupo sedentário. Entretanto, houve diminuição significativa da AUC-I do grupo treinado no tempo POS-6 (efeito simples, p=0,03), consistente com a diminuição significativa da insulinemia do minuto 30, observada neste período (efeito simples, p=0,03) (Figura 7).

Figura 7 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no teste oral de tolerância à glicose (média e erro padrão)

A) Curva de glicemia obtida no período PRE; B) Curva de glicemia obtida no período POS-2; C) Curva de glicemia obtida no período POS-6; D) Área abaixo da curva glicêmica; E) Curva de insulinemia obtida no período PRE; F) Curva de insulinemia obtida no período POS-2; G) Curva de insulinemia obtida no período POS-6; H) Área abaixo da curva insulinêmica. * $p < 0,05$ entre períodos (efeito simples). Para valores, ver Tabela 9.

6.8 ADIPOCINAS

A Tabela 10 e a Figura 8 ilustram os dados da concentração de leptina e de adiponectina em valores absolutos e relativizados pela massa gorda.

Tabela 10 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico nas concentrações de leptina e adiponectina

	Grupo treinado (LT)			Grupo sedentário (LS)		
	(n = 18)			N = (18)		
	PRE	POS-2	POS-6	PRE	POS-2	POS-6
Leptina (ng/mL)	27,2 (7,8) ^a	23,2 (7,5) ^{ab}	21,6 (8,1) ^b	27,2 (11,4) ^{ab}	21,9 (10,1) ^a	28,4 (12,4) ^b
Leptina/MG (ng/mL/Kg)	1,54 (0,43) ^a	1,37 (0,38) ^{ab}	1,29 (0,41) ^b	1,55 (0,59) ^{ab}	1,34 (0,56) ^a	1,68 (0,65) ^b
Adiponectina (md/dL)	19,3 (7,3) ^a	17,5 (6,8) ^a	12,5 (4,1) ^b	19,4 (8,0) ^a	18,1 (8,4) ^a	12,8 (3,9) ^b
Adiponectina/MG (md/dL/Kg)	1,10 (0,55) ^a	1,04 (0,42) ^a	0,77 (0,27) ^b	1,12 (0,49) ^a	1,16 (0,58) ^a	0,80 (0,32) ^b

Dados como média (desvio padrão). Dados com letras sobrescritas diferentes são significativamente diferentes ($p < 0,05$). *efeito simples (não houve efeito de interação). Legenda: MG = massa gorda.

Não houve alteração das concentrações de adiponectina de jejum em valor absoluto e relativizadas pela massa gorda em ambos os grupos do tempo PRE para o tempo POS-2. Houve diminuição das concentrações de leptina do tempo PRE para o tempo POS-2 em ambos os grupos, mas essa diminuição não atingiu diferença estatística significativa.

Entretanto, no tempo POS-6, houve diminuição significativa da leptinemia em valor absoluto e relativizado pela massa gorda no grupo treinado em relação ao tempo PRE (efeito simples, $p = 0,05$) e aumento significativo dessas variáveis no grupo sedentário em relação ao tempo POS-2 (efeito simples, $p = 0,03$) (Figura 8).

Figura 8 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico nas concentrações de leptina e adiponectina
 (A) Concentração absoluta de leptina, (B) concentração de leptina relativizada pela massa gorda, (C) concentração absoluta de adiponectina, (D) concentração de adiponectina relativizada pela massa gorda. Dados como média e erro padrão. * $p < 0,05$ entre períodos. Para valores, ver Tabela 10.

Além disso, o delta da concentração de leptina de jejum (valores do tempo POS-6 subtraídos dos valores do tempo PRE) do grupo LT foi significativamente menor do que o do grupo LS (Figura 9). O mesmo foi observado para a concentração de leptina relativizada pela massa gorda (Figura 9).

Figura 9 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na concentração de leptina absoluta (A) e relativa pela massa gorda (B) Expressa como a diferença entre os valores do tempo PRE e do tempo POS-6 (delta) (média e erro padrão). * LT vs LS (p=0,003).

Em relação às concentrações de adiponectina, houve diminuição significativa dos valores absolutos e relativizados pela massa gorda no tempo POS-6 em relação aos tempos PRE e POS-2 em ambos os grupos (efeito principal de tempo, p=0,001) (Figura 8).

6.9 CITOCINAS

A Tabela 11 apresenta os dados das concentrações de IL-6, TNF- α e IL-10.

Não houve alteração significativa das concentrações das citocinas anti e proinflamatórias em relação ao tempo ou ao tratamento.

Tabela 11 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico nas concentrações de IL-6, TNF- α e IL-10

	Grupo treinado (LT)			Grupo sedentário (LS)		
	(n = 18)			N = (18)		
	PRE	POS-2	POS-6	PRE	POS-2	POS-6
IL-6 (pg/mL)	1,15 (0,90)	1,38 (1,33)	0,80 (0,34)	0,85 (0,55)	1,29 (0,87)	1,23 (0,88)
TNF-α (pg/mL)	0,64 (0,72)	0,85 (0,99)	0,52 (0,40)	0,83 (0,42)	0,90 (0,58)	1,22 (1,10)
IL-10 (pg/mL)	1,78 (0,76)	1,80 (0,73)	1,67 (0,94)	1,55 (0,76)	1,64 (0,47)	1,42 (0,60)

Dados como média (desvio padrão). Não foram observadas diferenças significativas em relação ao tempo e ao tratamento.

6.10 EXPRESSÃO GÊNICA DAS ADIPOCINAS, CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E MARCADORES DE ADIPOGÊNESE E DO METABOLISMO LIPÍDICO.

A Figura 10 ilustra os dados da expressão gênica de leptina e adiponectina no tecido adiposo subcutâneo abdominal e femoral. Esta análise foi realizada em um subgrupo da amostra total (LT = 9; LS = 7). Os dados foram expressos em relação à expressão basal de cada gene (*fold* no tempo PRE), cujos valores foram definidos como 1.

Figura 10 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na expressão gênica de adiponectina e de leptina no tecido adiposo

(A) Expressão de adiponectina no tecido adiposo subcutâneo abdominal (TAS), (B) Expressão de leptina no TAS, (C) Expressão de adiponectina no tecido adiposo femoral (TAF), (D) expressão de adiponectina no TAF. Dados como média e erro padrão. * $p < 0,05$ em relação ao PRE.

Não houve alteração significativa da expressão gênica da leptina em nenhum dos tecidos em relação ao tempo ou ao tratamento. Entretanto, houve diminuição significativa da expressão gênica da adiponectina no tecido adiposo subcutâneo abdominal e femoral, em ambos os grupos, do tempo PRE para o tempo POS-6 (efeito principal de tempo, $p = 0,001$ e $0 = 0,035$, respectivamente).

A Figura 11 ilustra os dados da expressão gênica das citocinas IL-10 e TNF- α no tecido adiposo subcutâneo abdominal e femoral. Os dados foram expressos em relação à expressão basal de cada gene (*fold* no tempo PRE), cujos valores foram definidos como 1.

Figura 11 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na expressão gênica de IL-10 e de TNF-α no tecido adiposo no tecido adiposo

(A) Expressão de IL-10 no tecido adiposo subcutâneo abdominal (TAS), (B) Expressão de TNF-α no TAS, (C) Expressão de IL-10 no tecido adiposo femoral (TAF), (D) expressão de TNF-α no TAF. Dados como média e erro padrão. * $p < 0,05$ em relação ao PRE.

Houve aumento significativo da expressão gênica de TNF-α e de IL-10 em ambos os grupos, do tempo PRE para o tempo POS-6 (efeito principal de tempo), no tecido adiposo subcutâneo ($p=0,003$ e $p=0,01$, respectivamente) e femoral ($p=0,004$ e $p=0,02$, respectivamente).

A Figura 12 ilustra os dados da expressão gênica dos marcadores de adipogênese PPARγ, C/EBPα e SREBP-1c e do metabolismo lipídico lipoproteína lipase (LPL) e lipase hormônio sensível (HSL), no tecido adiposo subcutâneo abdominal e femoral. Os dados foram expressos em relação à expressão basal de cada gene (*fold* no tempo PRE), cujos valores foram definidos como 1.

Figura 12 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na expressão gênica dos fatores de transcrição da adipogênese, da lipoproteína lipase (LPL) e da lipase hormônio sensível (HSL) (A) LPL no tecido adiposo subcutâneo abdominal (TAS), (B) HSL no TAS, (C) C/EBPα no TAS, (D) PPARγ no TAS, (E) SREBP no TAS, (F) LPL no tecido adiposo femoral (TAF), (G) HSL no TAF, (H) C/EBPα no TAF, (I) PPARγ no TAF, (J) SREBP no TAF. Dados como média e erro padrão. * $p < 0,05$ em relação ao PRE.

Não houve alteração significativa da expressão gênica de C/EBP- α e de SREBP em nenhum dos tecidos em relação ao tempo ou ao tratamento. Entretanto, embora não tenha havido alteração da expressão de PPAR γ no tecido adiposo abdominal, houve diminuição da sua expressão no tecido adiposo femoral do grupo treinado do tempo PRE para o tempo POS-6 (efeito simples, $p=0,027$). Em relação aos marcadores de metabolismo lipídico, não houve alteração da expressão de HSL em nenhum dos tecidos em relação ao tempo ou ao tratamento. Entretanto, tal qual ocorreu com a expressão de PPAR γ , embora não tenha havido alteração da expressão de LPL no tecido adiposo abdominal, houve diminuição da sua expressão no tecido adiposo femoral do grupo treinado do tempo PRE para o tempo POS-6 (efeito simples, $p=0,038$).

6.11 TAMANHO DOS ADIPÓCITOS

A Figura 13 ilustra os dados da determinação do diâmetro médio dos adipócitos do tecido adiposo subcutâneo abdominal (LT e LS, $n = 5$) e do tecido adiposo subcutâneo femoral (LT e LS, $n = 3$), que foi realizado em um subgrupo de sujeitos.

Não houve alteração significativa do diâmetro médio dos adipócitos do tecido adiposo subcutâneo femoral em relação ao tempo e ao tratamento.

Entretanto, houve tendência para o aumento do diâmetro dos adipócitos do tecido subcutâneo abdominal do grupo LS do tempo PRE para o tempo POS-6 (efeito simples, $p=0,06$).

Figura 13 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico no diâmetro dos adipócitos do tecido adiposo subcutâneo abdominal (A) e femoral (B)
 Dados como média e erro padrão. Os quadrados acima de cada coluna ilustram as imagens utilizadas para a determinação da área dos adipócitos dos sujeitos do grupo LT e LS. * $p = 0,06$ entre períodos (efeito simples).

A Figura 14 ilustra a distribuição dos adipócitos de acordo com seu diâmetro nos grupos LT e LS, nos períodos PRE e POS-6.

Figura 14 - Efeitos da lipoaspiração acompanhada de treinamento físico na distribuição dos adipócitos de acordo com seu diâmetro no tecido adiposo
(A) TAS no tempo PRE, (B) TAF no tempo PRE, (C) TAS no tempo POS-6, (D) TAF no tempo POS-6.

6.12 TAXA METABÓLICA DE REPOUSO

A Tabela 12 apresenta os dados da taxa metabólica de repouso em valor absoluto e relativizada pelo peso corporal e pela massa magra.

Tabela 12 - Efeitos da lipoaspiração e do treinamento físico na taxa metabólica de repouso em valor absoluto e relativizada pelo peso corporal e massa magra

	Grupo treinado (LT)		Grupo sedentário (LS)	
	(n = 18)		N = (18)	
	PRE	POS-6	PRE	POS-6
Taxa metabólica de repouso (TMR) (Kcal)	1762 (172)	1665 (123)*	1657 (209)	1611 (275)*
TMR / Peso corporal (Kcal/Kg)	28,8 (2,7)	27,6 (2,3)	27,9 (3,4)	27,5 (4,5)
TMR / Massa magra (Kcal/Kg)	40,5 (3,6)	37,9 (3,5) [#]	39,7 (4,9)	38,5 (6,6) [#]

Dados como média (desvio padrão). *diferente do PRE (efeito principal de tempo, p = 0,08). #diferente do PRE (efeito principal de tempo, p = 0,07).

Houve tendência à diminuição da taxa metabólica de repouso (TMR) em valor absoluto e relativizada pela massa magra do tempo PRE para o tempo POS-6 em ambos os grupos (efeito principal de tempo, p = 0,08 e p = 0,07, respectivamente). Houve também diminuição da TMR relativizada pelo peso corporal em ambos os grupos, mas esta diminuição não atingiu diferença estatística.

7. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da lipoaspiração abdominal, combinada ou não ao treinamento físico, na composição corporal e no metabolismo de mulheres eutróficas e saudáveis, população que mais se submete a este tipo de cirurgia estética. Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo controlado que objetivou avaliar o comportamento da distribuição de gordura corporal e do metabolismo em resposta à cirurgia de lipoaspiração acompanhada ou não de treinamento físico.

O principal achado deste estudo foi a capacidade do treinamento físico em prevenir contra o crescimento compensatório de tecido adiposo, em especial do tecido adiposo visceral (TAV) observado no grupo sedentário. Contudo, embora tenha sido capaz de preservar o gasto energético total, o treinamento físico não foi capaz de atenuar a queda da taxa metabólica de repouso e das concentrações de adiponectina. Estes resultados trazem evidências de que, em sujeitos eutróficos, a remoção do tecido adiposo abdominal subcutâneo parece desencadear mecanismos que favorecem a reposição e o crescimento compensatório de tecido adiposo em longo prazo, além de acarretar em efeitos possivelmente deletérios ao metabolismo que não são atenuados pelo treinamento físico.

A cirurgia de lipoaspiração é a cirurgia estética mais realizada nos Estados Unidos e no Brasil (BROUGHTON et al, 2006). O desejo incessante pela busca da imagem corporal ideal e a constante insatisfação com a própria imagem levam muitas pessoas, principalmente mulheres (MATARASSO et al, 1998), a se submeterem a intervenções cirúrgicas, a fim de obter, de forma praticamente imediata, a melhora da aparência corporal (ANDRADE; BOSI, 2003). De fato, de forma aguda, a cirurgia de lipoaspiração parece ser bastante eficiente em reduzir quantidades satisfatórias de tecido adiposo, embora, obviamente, essa redução ocorra apenas nos depósitos especificamente aspirados. Dois meses após a cirurgia de lipoaspiração abdominal, observamos diminuição substancial e significativa do tecido adiposo subcutâneo abdominal (TAS) (30 a 35%) (Figura 4). Além disso, observamos diminuição mais modesta, porém significativa, do peso corporal (1,5%), da massa gorda (5,5%) e, conseqüentemente, da porcentagem de gordura corporal (Figura 3). A diminuição do peso corporal e da massa

gorda observada em ambos os grupos no POS-2 foi consistente com a quantidade de tecido adiposo removido durante a cirurgia, como pode ser visto na Tabela 3. Como já seria esperado, dois meses após a cirurgia não houve qualquer alteração no conteúdo de massa magra, tecido adiposo subcutâneo glúteo-femoral (TAG e TAF) e do tecido adiposo visceral (TAV), o que levou ao aumento substancial da proporção de TAV para o TAS em aproximadamente 40% (Tabela 7). Este resultado seria esperado, uma vez que, diferentemente de outras terapias para redução do peso corporal como exercício físico e dietas hipocalóricas, a cirurgia de lipoaspiração promove a remoção exclusiva do TAS, enquanto o TAV permanece intacto. Estes resultados corroboram a recomendação da *American Academy of Cosmetic Surgery* e do Conselho Federal de Medicina (CFM), que estabelecem que a cirurgia de lipoaspiração não deva ser considerada como um método adequado para a perda de peso e para o tratamento do excesso de peso e da obesidade, mas como uma cirurgia de cunho estético.

Sabe-se que o tecido adiposo não é apenas um órgão de armazenamento energético, mas sim um órgão ativo que produz e secreta substâncias de ação autócrina, parácrina e endócrina (FONSECA-ALANIZ et al, 2007) e se comunica constantemente com diversos órgãos, incluindo o sistema nervoso central (SNC) (KERSHAW; FLIER, 2004). Através deste sistema dinâmico de sinalização, o tecido adiposo participa de processos biológicos importantes e parece ser capaz de se auto-regular por um sistema de *feedback* negativo (KENNEDY, 1953). Desta forma, pode-se especular que a diminuição imediata de gordura corporal, tal qual ocorre na cirurgia de lipoaspiração, estimularia sistemas de *feedback* que favoreceriam a recuperação do tecido adiposo removido (MAUER et al, 2001).

De fato, em muitas espécies, quando a gordura é removida cirurgicamente, ela parece ser recuperada em um período de semanas a meses (BUENO et al, 2005; MAUER, 2001; HARRIS et al, 2002; HAUSMAN et al, 2004; WEBER et al, 2000). Curiosamente, essa recuperação se dá pelo crescimento compensatório de tecido adiposo em depósitos intactos, e não pela reposição do tecido adiposo removido (MAUER et al, 2001). No presente estudo, seis meses após a cirurgia de lipoaspiração do TAS, não houve reposição do tecido adiposo aspirado em ambos os grupos (Figura 4).

Não observamos ainda evidências de aumento da adipogênese no TAS, uma vez que não houve alteração da expressão dos fatores de transcrição para a diferenciação de pré adipócitos em adipócitos (Figura 12) ou aumento da porcentagem de adipócitos de menor diâmetro no TAS de ambos os grupos (Figuras 13 e 14). O aumento da expressão gênica de TNF- α observado no TAS deve ter contribuído para tais achados (Figura 11). Sabe-se que o TNF- α é um importante fator inibitório da adipogênese, sendo ainda capaz de promover a “desdiferenciação” ou a indução da apoptose de adipócitos ou pré-adipócitos existentes (COPPACK, 2001). Outra possível e curiosa explicação seria a alteração dos componentes da matriz extracelular (ECM) dos adipócitos remanescentes do TAS. A ECM dos adipócitos é um constituinte relevante para a fisiologia do tecido adiposo, em especial, para o estímulo adequado de diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos (MARIMAN; WANG, 2010). Em animais e humanos obesos, componentes do tecido conectivo da ECM do adipócito, em especial o colágeno VI, estão aumentados, constituindo um estado chamado de “fibrose do tecido adiposo” (KHAN et al, 2009). Esta fibrose pode resultar em uma maior rigidez do adipócito, potencialmente restringindo sua expansão (MARIMAN; WANG, 2010). A quantidade de componentes da ECM reflete o equilíbrio entre a síntese e a degradação das proteínas que a compõem. O TGF- β (fator de crescimento transformante β) parece ter papel importante neste equilíbrio. O TGF- β contribui para a fibrose do adipócito e de outros tecidos pelo aumento da expressão de componentes da matriz tais como colágenos, fibronectina e proteoglicanos da matriz e pela indução da expressão de inibidores das MMPs (metaloproteinases). As MMPs são responsáveis pela degradação da matriz extracelular (KHAN et al, 2009).

Infelizmente, não avaliamos a expressão dos constituintes da matriz extracelular nos adipócitos remanescentes do TAS ou ainda a expressão de TGF- β após a cirurgia de lipoaspiração. Contudo, podemos observar a presença de tecido fibrótico no TAS dois e, em menor escala, seis meses após a cirurgia de lipoaspiração, provavelmente como resposta cicatricial ao estado inflamatório induzido pela cirurgia. Não se sabe se esta fibrose reflete os mesmos mecanismos observados na obesidade, ou seja, aumento dos constituintes da ECM, como o colágeno VI. Entretanto, parece plausível sugerir que este mecanismo possa explicar, mesmo que parcialmente, a ausência de

reposição do TAS observada em ambos os grupos, seis meses após a cirurgia de lipoaspiração, e em estudos experimentais anteriormente conduzidos (MAUER et al, 2001).

Uma vez que os resultados apontam para a inibição da adipogênese no TAS, é possível que a incorporação de lipídeos nos adipócitos remanescentes seja a única forma de expansão do tecido adiposo após a cirurgia de lipoaspiração, caso esta seja favorecida. Embora os resultados da tomografia computadorizada não tenham evidenciado qualquer reposição do tecido adiposo removido, a análise imunohistoquímica revelou aumento do tamanho médio dos adipócitos no grupo que permaneceu sedentário, que poderia favorecer a reposição do tecido adiposo aspirado em longo prazo (Figuras 13 e 14). Desta forma, podemos sugerir que, caso haja reposição tardia do TAS aspirado, ela parece se dar hipertrofia e não pela hiperplasia dos adipócitos.

É interessante notar que a hipertrofia dos adipócitos observada no TAS do grupo sedentário não foi acompanhada do aumento da expressão da LPL ou da diminuição da expressão da HSL (Figura 12). Estudos mostram que a expressão gênica dessas enzimas pode não refletir sua atividade no tecido adiposo. De fato, a atividade da LPL (IMBEAULT et al, 1999) e a atividade da HSL (COSTABILE et al, 2010) no tecido adiposo podem estar diminuídas sem que haja alteração da expressão gênica dessas enzimas. Entretanto, o aumento da atividade da LPL parece requerer o aumento expressivo da sua expressão gênica. (GONZÁLES; ORLANDO, 2007) mostraram que o aumento em duas vezes da atividade da LPL se dá pelo aumento em seis vezes da expressão gênica da LPL. Além disso, sabe-se que o aumento da expressão de TNF- α inibe a atividade da LPL no tecido adiposo (BULLÓ et al, 2002). Logo, é improvável que a atividade da LPL estivesse aumentada no TAS, seis meses após a cirurgia de lipoaspiração. Desta forma, é presumível que o aumento da síntese endógena de ácidos graxos e não o aumento da captação de ácidos graxos (WEINSTOCK et al, 1997), possa ter contribuído para o aumento do tamanho médio dos adipócitos do TAS.

Corroborando os resultados dos estudos experimentais quanto ao crescimento compensatório de tecido adiposo em depósitos intactos após a lipectomia (MAUER et al, 2001), observamos tendência ao retorno do peso corporal e da massa gorda aos

valores basais no grupo que permaneceu sedentário (Tabela 7; Figuras 3 e 4). Uma vez que o TAS permaneceu diminuído, tais achados sugerem o crescimento compensatório de tecido adiposo seis meses após a cirurgia de lipoaspiração. Curiosamente, este crescimento compensatório parece ter sido seletivo. O tecido adiposo subcutâneo do glúteo (TAG) e o tecido adiposo subcutâneo femoral (TAF) permaneceram inalterados (Figura 4), bem como o tamanho médio dos adipócitos (Figura 13) e a expressão gênica dos fatores de transcrição da adipogênese e da LPL do TAF (Figura 12). É interessante notar que a expressão de TNF- α também estava elevada neste tecido, desfavorecendo o crescimento compensatório de tecido adiposo nesse depósito (COPPACK, 2001).

Por outro lado, houve aumento significativo do tecido adiposo visceral (TAV) seis meses após a cirurgia (Figura 4). Cabe ressaltar que este foi o primeiro estudo controlado para possíveis fatores confusão que avaliou possíveis alterações do tecido adiposo visceral em longo prazo após a cirurgia de lipoaspiração com. Este é um resultado inédito na literatura. Ao nosso conhecimento, apenas dois estudos realizados anteriormente o fizeram e não observaram alterações no TAV. Entretanto, um dos estudos teve seguimento de apenas três meses (KLEIN et al, 2004) enquanto o outro, embora tenha avaliado os sujeitos até dois anos após a cirurgia, avaliou uma amostra de apenas cinco sujeitos e não controlou para possíveis fatores intervenientes.

Os adipócitos do TAS e do TAV tem maior afinidade pela captação de triacilglicerol e ácidos graxos do que os adipócitos do TAG e TAF. Logo, caso a capacidade de expansão do TAS fique comprometida, como parece ocorrer após a cirurgia de lipoaspiração, a probabilidade de que o TAV passe a captar os lipídios circulantes aumenta, levando à sua expansão (IBRAHIM, 2010). Não podemos ainda excluir a possibilidade de ter havido crescimento compensatório de tecido adiposo em outros depósitos como nos braços e na região peitoral, mas estes tecidos não foram avaliados no presente estudo. Em modelos animais, a compensação observada nos depósitos de gordura não é uniforme e depende do depósito lipectomizado (MAUER et al, 2001; HAUSMAN et al, 2004). Por exemplo, a remoção de gordura inguinal (subcutânea) em hamsters siberianos induziu o crescimento compensatório do tecido adiposo retroperitoneal, mas não do tecido subcutâneo epididimal e dorsal dos animais

(MAUER; BARTNESS, 1994). De acordo com nossos resultados, o mesmo parece ocorrer em humanos.

Diferentemente do nosso estudo, Busetto et al (2008) não mostraram evidências de retorno da massa gorda total ou ainda de reposição ou redistribuição do tecido adiposo em mulheres obesas, seis meses após a cirurgia de lipoplastia, com aspiração média de 9 a 16 litros de gordura corporal das coxas, glúteos, flancos e abdômen. É importante salientar que é possível que seis meses não tenham sido suficientes para que houvesse reposição ou o crescimento compensatório de tecido adiposo, já que a cirurgia realizada neste estudo foi bastante extensa. Em acordo com essa afirmação, 18 meses após cirurgia de lipoaspiração abdominal e abdominoplastia, Rinomhota et al (2008) observaram aumento do peso corporal (aumento em 5 a 6% do peso inicial) e da massa gorda (aumento em 10% da massa gorda inicial) em mulheres com sobrepeso ($IMC = 26,9 \pm 2,6$). Além disso, Busetto et al (2008) não avaliaram possíveis alterações do tecido adiposo visceral. Embora a avaliação do consumo alimentar não tenha sido realizada, uma vez que houve diminuição da taxa metabólica de repouso (TMR) dos sujeitos, é provável que este tipo de crescimento compensatório tenha ocorrido.

A diminuição do peso corporal e da gordura corporal pela restrição energética leva à diminuição da TMR e ao aumento do apetite, que auxiliam na reposição de gordura corporal (MAUER et al, 2001). Logo, seria esperado que a tendência ao retorno da massa gorda aos valores basais e o crescimento compensatório de tecido adiposo no TAV observados no grupo LS tivessem sido favorecidos pelo aumento do consumo alimentar e/ou pela diminuição do gasto energético. Estudos experimentais mostram que a lipectomia não leva a alterações no consumo energético (HAUSMAN et al, 2004; WEBER et al, 2000). Em acordo, nós também não observamos qualquer alteração no consumo energético dois e seis meses após a cirurgia no grupo LS. Sendo assim, torna-se presumível que a diminuição da TMR (Tabela 12) tenha fornecido a energia extra necessária para o crescimento compensatório de TA observado no grupo que permaneceu sedentário.

A massa magra (MM) parece ser o principal fator determinante da TMR (ALPERT, 2007), explicando aproximadamente 70% da variação da TMR. Estudos relatam ainda possível contribuição adicional da massa gorda (MG) (VERMOREL et al, 2005), e de

outros fatores que possam desempenhar papel importante na determinação da TMR, tais como a idade, sexo, concentração de leptina, dentre outros (JOHNSTONE et al, 2005). No presente estudo, observamos queda da TMR apesar da inalteração da massa magra no grupo LS e do aumento da massa magra no grupo LT (Tabela 12), sugerindo que outros fatores tenham contribuído para a queda da TMR observada em ambos os grupos.

O tecido adiposo é um órgão ativo e secreta adipocinas que tem papel importante no balanço energético, tais como a leptina (KERSHAW; FLIER, 2004). Sabe-se que a leptina tem ação nos neurônios hipotalâmicos, inibindo o consumo alimentar e aumentando o gasto energético e a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) (NISWENDER et al, 2004). Uma vez que uma quantidade considerável de adipócitos do TAS, que são os maiores secretores de leptina em humanos (WAJCHENBERG, 2000; WAJCHENBERG et al, 2002), foram removidos durante a cirurgia, a queda das concentrações de leptina seria esperada. De fato, as concentrações de leptina diminuíram no tempo POS-2 em ambos os grupos, mas essa diminuição não atingiu diferença estatística significativa, possivelmente pelo fato de que os depósitos de gordura subcutânea intactos ainda eram perfeitamente capazes de sintetizar e secretar leptina normalmente (Figura 8). Seis meses após cirurgia, as concentrações de leptina aumentaram no grupo LS em relação ao tempo POS-2, retornando aos valores basais. Já no grupo LT, houve queda significativa da leptinemia seis meses após a cirurgia (Figuras 8) em relação ao tempo PRE. Essa resposta foi significativamente diferente da resposta do grupo LS (Figura 9). Uma vez que as concentrações de leptina relativizadas pela massa gorda também diminuíram significativamente seis meses após a cirurgia, pode-se afirmar que o efeito do treinamento físico nessa queda não se deu em função apenas da massa gorda diminuída. Este resultado está em acordo com estudos anteriores (MYIATAKE et al, 2004; PERUSSE et al, 1997). É importante notar ainda, que a expressão gênica de leptina permaneceu inalterada no grupo LS e no grupo LT (Figura 10), sugerindo que mecanismos pós-transcricionais sejam responsáveis pela queda da síntese de leptina pelo tecido adiposo no grupo LT (BENATTI et al, 2008). Sabe-se que o treinamento físico parece promover um “resetting” das concentrações de leptina, levando a maior sensibilidade à sua ação.

Neste caso, menores concentrações de leptina podem ser mantidas em resposta a uma mesma quantidade de gordura corporal, sem que sua ação seja prejudicada. Considerando estes dados, a leptina não parece ter contribuído para a queda da TMR observada após a cirurgia de lipoaspiração. De fato, estudos falham em relatar associação das concentrações de leptina com a TMR (JOHNSTONE et al, 2005).

Nossos achados corroboram os resultados de estudos que mostram que a perda de peso induzida por dieta e/ou exercício físico pode levar à diminuição da TMR mesmo após ajuste pela massa magra (LAZZER et al, 2005, WESTERTERP et al, 1994). De acordo com Johnstone et al (2005), mesmo que sua contribuição seja modesta (aproximadamente 6%), a massa gorda é um fator independente que influencia a TMR. É possível que a perda da massa gorda induzida pela cirurgia de lipoaspiração tenha contribuído para a queda modesta, porém significativa, da TMR. Desta forma, fica claro que o organismo é capaz de abrir mão de mecanismos que favoreçam a reposição de gordura corporal em resposta à diminuição severa de massa gorda induzida por um déficit energético crônico, mas também em resposta à perda abrupta de massa gorda induzida pela cirurgia de lipoaspiração.

Curiosamente, o treinamento físico não foi capaz de atenuar a queda da TMR (Tabela 12). Embora o exercício, em especial o treinamento de força, tenha a habilidade de aumentar a massa magra, não irá resultar necessariamente no aumento da TMR (STIEGLER; CUNLIFFE, 2006). Alguns estudos relatam ainda queda da TMR após um programa crônico de treinamento físico aeróbio (WILMORE et al, 1999) ou combinado com o treinamento de força (LAZZER et al, 2005), apesar de aumentos da massa magra. O principal fator determinante desses achados parece ser o aumento da eficiência metabólica muscular que ocorre em resposta ao treinamento aeróbio, devido ao aumento da sua capacidade oxidativa (AMATI et al, 2008). Esta adaptação é extremamente benéfica para o atleta. Por outro lado, a menor necessidade de energia para a realização da atividade física, ou seja, a maior eficiência metabólica, pode ser uma desvantagem para a perda e a manutenção do peso e da gordura corporal.

Apesar da queda da TMR, não houve reposição ou crescimento de tecido adiposo no grupo LT, sugerindo manutenção do gasto energético total (Figuras 3 e 4). Esta manutenção pode ser explicada pelo aumento do gasto energético diário induzido pelas

sessões agudas de exercício físico, que foi capaz de compensar a queda da TMR. O exercício físico é capaz de aumentar o gasto energético total de duas principais formas: (a) gasto induzido pelo exercício físico durante o treino; e (b) aumento transiente da TMR que pode perdurar até 24 a 48 horas após a sessão de treino (STIEGLER; CUNLIFFE, 2006). Estes dados enfatizam a enorme importância do treinamento físico na manutenção da gordura corporal após intervenções que promovam a perda de gordura corporal, tais como a cirurgia de lipoaspiração.

A prevenção da queda do gasto energético pelo treinamento físico parece ter permitido a manutenção do balanço energético deste grupo, uma vez que não houve alteração do consumo alimentar. Este fato parece ter sido responsável pelos importantes efeitos do treinamento físico na composição corporal observados seis meses após a cirurgia de lipoaspiração. O exercício foi capaz de aumentar a massa magra (Figura 3); atenuar o aumento do tamanho médio dos adipócitos do TAS observado no grupo LS (Figura 13), dificultando a reposição do tecido aspirado em longo prazo; promover a diminuição modesta, porém significativa, do tecido adiposo subcutâneo glúteo-femoral (TAG e TAF – Figura 4); e, de forma extremamente importante, preservar contra o aumento do tecido adiposo visceral (TAV) observado no grupo LS (Figuras 4 e 5).

Os adipócitos do tecido adiposo abdominal, especialmente os do TAV, são mais sensíveis e responsivos ao efeito lipolítico das catecolaminas do que os adipócitos do TAS glúteo-femoral (NICKLAS, 1997). Isso ocorre em função da maior densidade e sensibilidade dos receptores adrenérgicos $\beta 1$ e $\beta 2$ e menor número de receptores adrenérgicos $\alpha 2$. Uma vez que o exercício aumenta significativamente as concentrações de catecolaminas, sessões repetidas de exercício podem levar a uma mobilização preferencial de lipídios do tecido adiposo abdominal, especialmente do TAV (HANSEN et al, 2007; WILMORE et al, 1999; YOU et al, 2004). Nossos dados corroboram os efeitos do exercício físico crônico no tecido adiposo abdominal.

Além dos possíveis mecanismos contra a reposição do TAS, tais como aumento da expressão de TNF- α e alteração dos componentes da matriz extracelular (ECM) dos adipócitos remanescentes do TAS, o exercício parece ter sido ainda efetivo contra a reposição tardia do TAS, já que o grupo LT não apresentou aumento no tamanho médio dos adipócitos deste tecido (Figura 13). Não observamos alteração da expressão

gênica da HSL no TAS do grupo LT (Figura 12). É importante salientar que a coleta de tecido adiposo foi realizada 72 horas após a última sessão de treino, o que provavelmente impediu a detecção do aumento da expressão dessa enzima. Além disso, é possível que o treinamento físico não leve a alterações na expressão ou na atividade da HSL, mas sim ao aumento da resposta da via β -adrenérgica. De fato, estudos com sujeitos eutróficos relatam aumento da lipólise estimulada por catecolaminas *in vitro* após treinamento aeróbio (GLISENZISKI et al, 1998). Estes dados sugerem que os efeitos do exercício físico sobre o tecido adiposo abdominal ocorrem de forma aguda, durante a sessão de exercício físico, mas também de forma crônica, pelo aumento da resposta lipolítica do adipócito às catecolaminas, aumentando ainda mais a mobilização lipídica durante o exercício (HOROWITZ, 2001; MARTIN, 1996).

De forma interessante, houve diminuição modesta, porém significativa, do tecido adiposo subcutâneo glúteo-femoral (TAG e TAF), apesar da ausência de redução da massa gorda total em resposta ao treinamento (Figura 4). Isso parece ter ocorrido em função de uma menor incorporação de lipídeos nestes depósitos, evidenciada pela menor expressão da LPL, que sugere diminuição da sua atividade. Estes achados são um tanto quanto inesperados, considerando que, em mulheres, estes depósitos não respondem facilmente ao aumento das catecolaminas induzido pelo exercício em função da predominância de receptores α_2 -adrenérgicos (WAJCHENBERG, 2000). É possível que o aumento da expressão de TNF- α observado nesse tecido tenha contribuído para estes resultados (BULLÓ et al, 2002).

Como principal e inédito desfecho deste estudo, observamos que o treinamento físico foi capaz de prevenir contra o aumento do TAV observado no grupo que permaneceu sedentário (Figura 5). Giese et al (2001) atentaram à importância de se avaliar uma possível redistribuição da gordura corporal após a lipoaspiração para a cavidade visceral, pois essa redistribuição poderia estar associada a um aumento do risco cardiovascular.

Uma vez que a gordura visceral é mais sensível aos efeitos lipolíticos das catecolaminas, sendo mais metabolicamente ativa do que a gordura subcutânea, a atividade lipolítica aumentada no TAV poderia levar ao aumento da quantidade de

ácidos graxos livres (AGL) ao fígado através do sistema portal. Este excesso de AG levaria ao aumento da produção e secreção de VLDL além de alterações na sinalização da insulina, culminando no aumento da produção de glicose em função da inibição diminuída da produção hepática de glicose, que favoreceria o aparecimento de dislipidemias, hiperinsulinemia e resistência à insulina (WAJCHENBERG et al, 2002). De fato, a gordura visceral está independentemente associada aos fatores de risco cardiovasculares (WAJCHENBERG, 2000; ZHANG et al, 2008). Já a gordura subcutânea, principalmente a glúteo-femoral, parece funcionar como um “dreno metabólico”, acomodando o excesso energético e captando o excesso de AGL que poderiam prejudicar a captação de glicose e a sensibilidade à insulina (IBRAHIM, 2010). Sendo assim, Matarasso et al (1998) afirmaram haver dúvidas sobre a segurança metabólica da aspiração de grandes volumes de gordura subcutânea. Segundo o autor, talvez a diminuição da proporção de tecido adiposo subcutâneo para o visceral, causada pela lipoaspiração, pudesse gerar um aumento paradoxal da resistência à insulina e seqüelas associadas.

De forma intrigante, a maioria dos estudos não relata qualquer alteração (DAVIS et al, 2006; KLEIN et al, 2004; MARTINEZ-ABUNDIS et al, 2007; MOHAMMED et al 2008; ROBLES-CERVANTES et al, 2004) ou relata ainda melhora em um ou mais fatores de risco cardiovascular (BUSESTTO et al, 2008; D’ANDREA et al, 2005; GIESE et al, 2001; GIUGLIANO et al 2004; GONZALEZ-ORTIZ et al, 2002; YBARRA et al, 2008), refutando a hipótese proposta por Matarasso et al (1998). Estudos sugerem que a camada mais profunda do TAS também seja metabolicamente ativa e que esteja correlacionada à resistência à insulina e a outros fatores de risco cardiovascular (KELLEY et al, 2000), embora esta associação não seja tão robusta quanto à do TAV (IBRAHIM, 2010; LIU et al, 2010). Até 50% do TAS está localizado na camada mais profunda e essa camada é removida durante a cirurgia de lipoaspiração abdominal (DAVIS et al, 2006; PEREZ, 2007). Isso poderia compensar, em determinada magnitude, os possíveis efeitos prejudiciais ao metabolismo provocados pelo aumento imediato da razão TAV/TAS, em especial em sujeitos com excesso de gordura abdominal.

É interessante notar que a maioria dos estudos que observou melhora de um ou mais fatores de risco cardiovascular, o fez em função da melhora da sensibilidade à

insulina e não do perfil lipídico. Além disso, estes estudos avaliaram sujeitos obesos não mórbidos (IMC entre 30 e 35 Kg/m²) após cirurgia de lipoaspiração de grande volume (> 4 litros removidos) (D'ANDREA et al, 2005; GIESE et al, 2004; GIUGLIANO et al, 2004; GONZÁLEZ-ORTIZ et al, 2002). Os autores sugerem que a remoção das células hipertróficas e resistentes à insulina do TAS observadas nestes pacientes seja responsável por estes resultados (GIESE et al, 2004; GIUGLIANO et al, 2004). Além disso, os dois estudos que avaliaram as citocinas inflamatórias observaram diminuição das concentrações de IL-6 e TNF- α (D'ANDREA et al, 2005; GIUGLIANO et al, 2004). Sabe-se que o TNF- α (COPPACK, 2001) e a IL-6 (BASTARD et al, 2006) prejudicam a ação periférica da insulina. Logo, a queda de suas concentrações poderia ajudar a explicar estes resultados.

Entretanto, a maioria dos estudos que avaliaram sujeitos com grau mais elevado de obesidade (IMC > 35 Kg/m²) não observou melhoras na sensibilidade à insulina ou nas concentrações de citocinas inflamatórias, independente do tempo pós-cirúrgico (KLEIN et al, 2004; MARTINEZ-ABUNDIS et al, 2007; MOHAMMED et al, 2008). A única exceção foi o estudo de Busetto et al (2008). Entretanto, neste estudo não houve alterações nas concentrações de citocinas inflamatórias e não houve controle para possíveis alterações da prática de atividade física, que pode ter promovido melhora na sensibilidade a insulina observada nos sujeitos. É importante enfatizar que a cirurgia de lipoaspiração é capaz de remover uma quantidade substancial de adipócitos do TAS, mas não altera o tamanho dos adipócitos remanescentes do TAS, a quantidade de gordura intramuscular ou hepática ou de TAV. Possivelmente, a diminuição do TAS induzido pela cirurgia, embora substancial, não seja suficiente para superar os efeitos negativos do excesso de gordura abdominal visceral na sensibilidade à insulina e na secreção de citocinas inflamatórias observados nestes pacientes (IBRAHIM, 2010).

Os três estudos realizados em sujeitos não obesos (IMC < 30 Kg/m²) não observaram quaisquer alterações da sensibilidade à insulina (DAVIS et al, 2006; ROBLES-CERVANTES et al, 2004; YBARRA et al 2008) e das concentrações de citocinas inflamatórias (DAVIS et al, 2006) de um até quatro meses após a cirurgia. Em acordo com estes estudos, nossos resultados também não apontam qualquer efeito da cirurgia de lipoaspiração (Figura 7) na sensibilidade à insulina do grupo LS e nas

concentrações das citocinas anti e inflamatórias dos grupos LS e LT. Provavelmente, sujeitos eutróficos e com sobrepeso, por não apresentarem o aumento da resistência à insulina e das citocinas inflamatórias observado em sujeitos obesos (WAJCHENBERG, 2000), sejam mais resistentes a alterações destes parâmetros como resposta a intervenções dietéticas e cirúrgicas.

Observamos, entretanto, diminuição significativa da área abaixo da curva de insulina durante o teste oral de tolerância à glicose (OGTT) realizado no POS-6 (Figura 7), que sugere melhora da sensibilidade à insulina em resposta ao treinamento físico independente das citocinas pró e anti-inflamatórias. Este resultado seria esperado, já que, de forma aguda e crônica, o exercício físico promove a melhora da captação da glicose via contração muscular independente da insulina e aumenta a sensibilidade à insulina por meio do aumento da expressão e da translocação de GLUT-4 e do aumento da oxidação de glicose e gordura no músculo esquelético (PEREIRA; LANCHETA JR, 2004; ZIERATH, 2002). Essas alterações ocorrem independente das alterações das citocinas inflamatórias.

De forma interessante, houve aumento da expressão de TNF- α e de IL-10 no TAS e no TAF (Figura 11), que poderia sugerir aumento das suas concentrações plasmáticas. Entretanto, o TNF- α sintetizado no tecido adiposo parece agir de forma parácrina e autócrina, não contribuindo substancialmente para sua concentração plasmática (COPPACK, 2001, WAJCHENBERG, 2000). De acordo com nossos resultados, o mesmo parece ocorrer para a citocina anti-inflamatória IL-10.

O aumento da expressão de TNF- α seria de fato esperado no TAS, que foi o tecido removido durante a cirurgia de lipoaspiração, possivelmente em função do aumento da infiltração de macrófagos (JUGE-AUBRY, 2005) como resposta à inflamação induzida pela cirurgia. Contudo, houve aumento da expressão gênica de TNF- α não apenas no TAS, mas também no TAF (tecido adiposo que permaneceu intacto durante a cirurgia). Este achado foi um tanto quanto curioso e sugere que a resposta do tecido adiposo à cirurgia de lipoaspiração ocorreu de forma sistêmica, ou seja, de forma semelhante nos diferentes depósitos de tecido adiposo subcutâneo. O mesmo ocorreu para a expressão gênica de adiponectina, como será exposto mais adiante.

O aumento em três a quatro vezes da expressão de TNF- α no tecido adiposo aspirado (TAS) e em três vezes no tecido adiposo intacto (TAF), poderia ter induzido a resistência à insulina nestes tecidos. Entretanto, observamos o aumento em quatro a seis vezes no TAF e em 9 a 12 vezes no TAS da expressão gênica de IL-10 nos grupos LT e LS (Figura 11). Sabe-se que o aumento da expressão gênica de TNF- α leva ao aumento da expressão gênica e da síntese de IL-10 (JUGE-AUBRY, 2005). A IL-10, por sua vez, inibe a síntese de TNF- α (MOORE et al, 2001), por um mecanismo de *feedback* negativo em resposta ao excesso de citocinas pró-inflamatórias (DAFTARIAN et al, 1996; LIRA et al 2009), na tentativa de atenuar seus efeitos deletérios (JUGE-AUBRY, 2005). Estes achados sugerem que a resposta inflamatória local induzida pela cirurgia de lipoaspiração no tecido adiposo aspirado e intacto tenha levado a uma resposta anti-inflamatória ainda de maior magnitude, que parece ter prevenido contra possíveis efeitos deletérios do TNF- α na sensibilidade à insulina.

De forma bastante curiosa, observamos queda substancial das concentrações de adiponectina nos grupos LS e LT seis meses após a cirurgia, apesar da ausência de efeitos deletérios na sensibilidade periférica à insulina (Figura 8). Sabe-se que o tecido adiposo subcutâneo sintetiza e secreta mais adiponectina do que o TAV em sujeitos não obesos (LIHN et al, 2004). Logo, a remoção do TAS poderia ter contribuído para estes resultados. Entretanto, essa diminuição ocorreu apenas no POS-6, mas não no POS-2, e permaneceu após a relativização das concentrações de adiponectina pela massa gorda, sugerindo diminuição da síntese e secreção de adiponectina de forma mais tardia pelo tecido adiposo remanescente. De fato, houve diminuição modesta, porém significativa, da expressão gênica de adiponectina no TAS e no TAF em resposta à cirurgia de lipoaspiração (Figura 10) em ambos os grupos. Estudos realizados anteriormente são controversos. Um estudo não relatou alteração (Klein et al, 2004), dois estudos relataram aumento bastante modesto (D'ANDREA et al, 2005; GIUGLIANO et al, 2004) e um estudo relatou diminuição bastante modesta (Busetto et al, 2008) das concentrações de adiponectina de três a seis meses após a cirurgia de lipoaspiração. Nota-se que os estudos que observaram aumento modesto das concentrações de adiponectina foram os únicos que relataram diminuição nas concentrações de IL-6 e TNF- α . Considerando o importante papel inibitório da IL-6 e do

TNF- α na síntese e secreção de adiponectina pelo tecido adiposo (Coppack, 2001; LIHN et al, 2004), é provável que a diminuição das concentrações dessas citocinas tenha sido responsável pela manutenção da adiponectinemia dos sujeitos destes estudos (Giugliano et al, 2004; D'Andrea et al, 2005).

Neste estudo, observamos aumento da expressão de TNF- α no TAS e no TAF de ambos os grupos, que pode contribuir para a *down-regulation* da expressão gênica da adiponectina seis meses após a cirurgia (LIHN et al, 2004). Além disso, é possível que o aumento da proporção do TAV para o TAS tenha contribuído para a queda de adiponectinemia, por mecanismos ainda não bem esclarecidos. Estudos mostram evidências de que o TAV esteja mais associado às concentrações diminuídas de adiponectina observadas em sujeitos obesos (YATAGAI et al, 2003) e que a diminuição do TAV, mas não a do TAS, esteja associada ao aumento da adiponectinemia observada após perda de peso e de massa gorda (LIRA et al, 2011). Novamente, embora as evidências sugiram que o TAS de sujeitos obesos tenha papel deletério na ação da insulina e das citocinas inflamatórias e que a sua remoção nessa população possa ser benéfica, o mesmo não parece se aplicar a sujeitos eutróficos.

O treinamento físico não foi capaz de atenuar a queda da adiponectinemia (Figura 8), apesar de melhorar a sensibilidade à insulina. De fato, muitos estudos mostram que a melhora da sensibilidade à insulina encontrada após o treinamento físico parece ocorrer na ausência de alterações da adiponectinemia (BERGGREN et al, 2005; BREKKE et al, 2005; GIANNOPOULOU et al, 2005; HULVER et al, 2002; POLAK et al, 2006). Os autores sugerem que a resposta da adiponectina seja influenciada pelas interações entre as adipocinas potencialmente afetadas pelo treinamento físico, tais como o TNF- α e IL-6 (POLAK et al, 2006). Apesar dos efeitos anti-inflamatórios de uma sessão de exercício físico aguda já serem bem estabelecidos (FISCHER et al, 2004), os efeitos crônicos do exercício físico são ainda controversos (PETERSEN; PEDERSEN, 2005), uma vez que grande parte dos estudos avalia os efeitos associados à dieta hipocalórica, que leva à perda substancial de peso corporal.

Além disso, a grande maioria dos estudos avalia sujeitos com sobrepeso ou obesos. Sabe-se que pessoas com sobrepeso ou obesas podem apresentar o que se chama de inflamação *low-grade*, ou inflamação de baixa intensidade, devido ao

excesso de gordura corporal (YOU et al, 2004), e parecem ser mais beneficiadas da perda de peso do que indivíduos eutróficos. Entretanto, os poucos estudos que avaliaram os efeitos do treinamento físico sem dieta nas concentrações de IL-6 e TNF- α evidenciam que, na ausência de perda de peso significativa, não parece haver alteração das citocinas inflamatórias em pessoas com sobrepeso e obesas (GIANNOPOULOU et al, 2005 ; OLSON et al, 2007 ; POLAK et al, 2006). Os estudos realizados com pessoas eutróficas, também não relatam alteração das citocinas inflamatórias após treinamento físico (FISCHER et al, 2004; STEWART et al, 2007). Nossos resultados estão em acordo com estes estudos (Tabela 11). Logo, a ausência de efeitos do treinamento físico na expressão e concentração de citocinas parece ter sido fundamental para a inabilidade do treinamento em atenuar a queda das concentrações de adiponectina no grupo LT.

De acordo com nossos resultados, não podemos afirmar que a diminuição das concentrações de adiponectina em resposta à cirurgia de lipoaspiração tenha prejudicado a ação periférica da insulina nas voluntárias deste estudo. De fato, a adiponectina parece estar associada à sensibilidade hepática, mas não à sensibilidade periférica à insulina (LIN et al, 2007). Além disso, apesar da sua queda ter sido substancial, a concentração de adiponectina ainda permaneceu em níveis acima daqueles normalmente observados em indivíduos obesos (YATAGAI et al, 2003), diabéticos (KLEIN et al, 2004) e portadores da doença arterial coronariana (OUCHI et al, 1999). Entretanto, considerando os importantes efeitos antiaterogênicos e anti-inflamatórios da adiponectina (TRUJILLO; SCHERER, 2006), além dos seus efeitos no tecido hepático, não se pode excluir a possibilidade de ter havido efeitos deletérios vasculares ou na sensibilidade hepática à insulina, os quais não foram avaliados diretamente no presente estudo.

Por fim, a maioria dos estudos realizados demonstra inalteração do perfil lipídico em resposta à cirurgia de lipoaspiração (DAVIS et al, 2004; GIESE et al, 2001; GONZÁLEZ-ORTIZ et al, 2002; KLEIN et al, 2004; MOHAMMED et al, 2007). Em estudo realizado por D'Andrea et al (2005), os autores observaram diminuição modesta, porém significativa do colesterol total e dos triglicérides plasmáticos em 123 mulheres com obesidade grau I (IMC médio de 33 Kg/m²) e saudáveis. Houve ainda diminuição

da concentração de ácidos graxos livres (AGLs), sugerindo que a remoção de tecido adiposo subcutâneo, o qual possivelmente atuava como importante provedor de AGLs para o fígado (LIU et al, 2010), foi benéfica nessa população. Entretanto, todos os outros estudos realizados com sujeitos obesos não observaram qualquer alteração do perfil lipídico em resposta à cirurgia de lipoaspiração. É possível que o número de sujeitos consideravelmente menor desses estudos tenha mascarado a diferença significativa observada no estudo de D'Andrea et al (2005) (erro estatístico do tipo II), já que essa diferença foi modesta.

A perda de peso e gordura corporal em resposta ao déficit energético induzido por dieta e/ou exercício físico leva à diminuição do TAS e do TAV e a alterações benéficas no perfil lipídico (ESPOSITO et al, 2003; HILL et al, 2008). Logo, estes resultados sugerem que o TAV tenha papel fundamental na determinação do perfil lipídico, uma vez que a perda gordura corporal pela remoção do TAS não parece melhorá-lo de forma significativa.

Curiosamente, observamos neste estudo aumento das concentrações de colesterol total e LDL-colesterol dois e seis meses após a cirurgia de lipoaspiração em ambos os grupos (Figura 6). Corroborando nossos resultados, Ybarra et al (2008) relataram aumento nas concentrações de colesterol total e LDL quatro meses após a cirurgia de lipoaspiração em sujeitos não obesos (IMC médio de 25 Kg/m²). Estes resultados poderiam levar à impressão de que, em sujeitos não obesos, a remoção do TAS exerça efeitos deletérios no perfil lipídico.

De acordo com a hipótese de Matarasso et al (1998), o TAS funciona como um “dreno metabólico”, acomodando o excesso do consumo energético e metabolizando os AGLs que prejudicariam o perfil metabólico. Logo, o aumento da proporção de TAV para o TAS poderia ser prejudicial após a cirurgia de lipoaspiração, especialmente em sujeitos eutróficos. Como descrito anteriormente, o TAV é mais lipolítico do que o TAS e, por ser drenado diretamente pelo sistema venoso portal, contribui significativamente para os AGLs liberados na circulação (WAJCHENBERG, 2000). Isso poderia reduzir à sensibilidade hepática à insulina, favorecer o acúmulo de gordura hepática e, como consequência, levar ao perfil lipídico aterogênico (LIU et al, 2010). De fato, estudos mostram que o TAV está associado a um perfil lipídico aterogênico, composto pelo

aumento do tamanho e da concentração das partículas de VLDL, aumento das partículas pequenas e densas de LDL e diminuição das concentrações de HDL (SAM et al, 2008).

No entanto, no presente estudo não observamos aumento das concentrações de VLDL ou diminuição das concentrações de HDL em resposta à lipoaspiração abdominal. Além disso, o aumento da concentração de LDL se deu em função do aumento da quantidade de partículas grandes e não aterogênicas de LDL, tal qual evidenciado pelo aumento da razão LDL/ApoB (Figura 6). O aumento dessa razão está positivamente correlacionado com o aumento da quantidade de partículas grandes de LDL em detrimento da quantidade de partículas pequenas, densas e aterogênicas de LDL (VEKIC et al, 2009).

Não avaliamos neste estudo as concentrações plasmáticas de AGLs. Entretanto, Davis et al (2006) mostraram inalteração das concentrações plasmáticas de triglicérides e de AGLs um mês após a cirurgia de lipoaspiração de pequeno volume. Logo, aumento da razão TAV/TAS induzido pela cirurgia de lipoaspiração não parece levar ao aumento das concentrações de AGLs que poderiam ser prejudiciais à função hepática ou exercer efeitos deletérios no perfil lipídico em sujeitos não obesos.

Alguns fatores podem ter contribuído para o aumento das concentrações de LDL-colesterol em ambos os grupos. A adiponectina está inversamente correlacionada com as concentrações de VLDL-colesterol e sua ação parece ocorrer no aumento do catabolismo da VLDL por meio do aumento da expressão de receptores de VLDL e não na diminuição da sua síntese (QIAO et al, 2008). Desta forma, embora não tenhamos observado aumento das concentrações de VLDL, a queda da adiponectinemia pode ter levado à diminuição do catabolismo da VLDL e ao aumento conseqüente da sua conversão em LDL.

Por fim, é possível que tenha havido diminuição da remoção de LDL ao invés do aumento da sua síntese. Uma vez que a adiponectina aumenta a expressão de receptores da VLDL, é possível que ela atue da mesma forma estimulando a expressão de receptores de LDL no fígado. Neste sentido, a queda da adiponectinemia poderia levar à diminuição do *clearance* de LDL, levando ao aumento das suas concentrações, sem que houvesse qualquer alteração nas concentrações de ApoB. Estudos precisariam ser feitos para confirmar essa hipótese.

O exercício físico não atenuou o aumento do colesterol total e da LDL-colesterol seis meses após a cirurgia de lipoaspiração (Figura 6). De fato, o treinamento físico não parece ser efetivo na diminuição dos níveis de colesterol total e LDL (DURSTINE et al, 2001). Estimativas de uma meta-análise (HALBERT et al, 1999) sugerem que o treinamento físico consiga diminuir as concentrações de colesterol total e LDL em apenas 4mg/dl aproximadamente, quando o gasto energético induzido pelo exercício supera 1200Kcal/semana. Estudos indicam, entretanto, que o exercício físico regular seja capaz de aumentar o tamanho das partículas de LDL e reduzir as concentrações de partículas pequenas, densas e aterogênicas de LDL (HALLE et al, 1999; DESPRÉS; LAMARCHE, 1994; KAWANO et al, 2009). Este efeito parece ocorrer pela redução das concentrações da apolipoproteína B (apoB) (HOLME et al, 2007), que leva ao aumento da razão LDL/APOB.

Não observamos, contudo, diminuição da concentração de ApoB (Figura 6) após o treinamento físico no grupo LT ou ainda efeito aditivo do treinamento físico ao aumento da quantidade de partículas grandes e não aterogênicas de LDL. Todavia, o efeito do treinamento físico parece ser significativo na melhora do perfil nas lipoproteínas quando há de fato a presença de partículas pequenas, densas e aterogênicas de LDL e altas concentrações de ApoB (HOLME et al, 2007). As voluntárias deste estudo eram saudáveis e não apresentavam perfil lipídico aterogênico previamente ao estudo.

Este estudo apresentou duas importantes limitações metodológicas. Primeiramente, o desenho experimental não permitiu a distinção dos efeitos isolados do treinamento físico, considerando a ausência de um grupo treinado não submetido à cirurgia de lipoaspiração. Todavia, os efeitos do treinamento físico em grande parte das variáveis avaliadas no presente estudo estão bem estabelecidos na literatura, o que possibilitou a discussão dos mesmos. Por fim, não podemos excluir a hipótese de que a utilização da pílula anticoncepcional tenha influenciado em algum grau os resultados do estudo. A utilização de qualquer tipo de pílula anticoncepcional, de acordo com a preferência da voluntária, foi permitida. Contudo, é importante salientar que as voluntárias utilizaram a mesma pílula anticoncepcional por pelo menos seis meses

antes do início da sua participação e ao longo do estudo, com o objetivo de garantir ausência da influência dessas substâncias nas respostas observadas.

8. CONCLUSÃO

Em suma, concluímos que a remoção do tecido adiposo abdominal subcutâneo (TAS) em sujeitos eutróficos parece desencadear mecanismos que favorecem a reposição e o crescimento compensatório de tecido adiposo, em especial na cavidade visceral, por meio da diminuição da TMR. Além disso, a remoção do TAS parece acarretar na diminuição das concentrações de adiponectina, sugerindo possíveis efeitos deletérios no risco cardiovascular em longo prazo.

O treinamento físico foi capaz de melhorar substancialmente a capacidade física, além de preservar o gasto energético e prevenir contra o crescimento compensatório de tecido adiposo e a possível reposição tardia do TAS, em especial do tecido adiposo visceral (TAV). Contudo, embora tenha melhorado a sensibilidade periférica à insulina, o treinamento físico não foi capaz de atenuar a queda das concentrações de adiponectina.

Desta forma, podemos afirmar que deve haver extrema cautela na escolha da cirurgia de lipoaspiração como tratamento para perda de gordura corporal em mulheres eutróficas e que a prática de exercício físico após a cirurgia é de extrema importância para preservar os efeitos da cirurgia na composição corporal, prevenir contra o crescimento compensatório de gordura na cavidade visceral e atenuar seus possíveis efeitos deletérios no metabolismo em longo prazo.

REFERÊNCIAS

- Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; 54: 1–78.
- Alpert SS. The cross-sectional and longitudinal dependence of the resting metabolic rate on the fat-free mass. *Metab Clin Experim* 2007; 56: 363: 372.
- Amati F, Dubé JJ, Shay C, Goodpaster BH. Separate and combined effects of exercise training and weight loss on exercise efficiency and substrate oxidation. *J Appl Physiol* 2008; 105: 825–831.
- Andrade A, Bosi M. Mídia e subjetividade: impacto no comportamento alimentar feminino. *Rev Nutr* 2003; 16(1): 117-125.
- Bailey JW, Anderson DB. Rate of fat compensation and growth efficiency of lipectomized Sprague Dawley rats. *J Nutr.* 1980;110:1785-1792.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1): 4-12.
- Benatti FB, Polacow VO, Ribeiro SM, et al. Swimming training down-regulates plasma leptin levels, but not adipose tissue ob mRNA expression. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(10): 866-71.
- Berggren JR, Hulver MW, Houmard JA. Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 757-764.
- Brekke HK, Lenner RA, Taskinen MR. Lifestyle modification improves risk factors in type 2 diabetes relatives. *Diabetes Res Clin PracT* 2005; 68: 18–28.
- Broughton G, Horton B, et al. Lifestyle outcomes, satisfaction, and attitudes of patients after liposuction: a Dallas experience. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(6):1738-49
- Bueno AA, Oyama LM, Estadella D, et al. Lipid metabolism of monosodium glutamate obese rats after partial removal of adipose tissue. *Physiol Res* 2005; 54(1): 57-65.
- Bulló M, García-Lorda P, Peinado-Onsurbe J, et al. TNFa expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis. *Int J Obes* 2002; 26: 652-658.
- Busetto L, Bassetto F, Zocchi M, et al. The effects of the surgical removal of subcutaneous adipose tissue on energy expenditure and adipokine concentrations in obese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18:112-120.

Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2002; 8(9): 442-447.

Carvalho M, Colaço A, Fortes ZB. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(2): 304-312.

Chen HI, Hsieh SY, Yang FL, Hsu YH, Lin CC. Exercise training attenuates septic responses in conscious rats. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(3): 435-442.

Chen MD, Ou LF, et al. Postoperative plasma leptin levels in women undergoing suction lipectomy. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(11): 1177-1178.

Coelho DF, Gualano B, Artioli GG, et al. Exercise training attenuates lipectomy-induced impaired glucose tolerance in rats. *Endocr Regul* 2009; 43(3): 107-116.

Considine RV, Sinha MK, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 292-5.

Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(3): 349-356.

Costa Rosa L. Exercise as a time-conditioning effector in chronic disease: A complementary treatment strategy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004;1(1): 63-70.

Costabile G, Annuzzi G, Di Marino L, et al. Fasting and postprandial adipose tissue LPL and HSL in obesity and type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2010; [Epub ahead of print].

Daftarian PM, Kumar A, Kryworuchko A, Diaz-Mitoma F. IL-10 production is enhanced in human T cells by IL-12 and IL-6 and in monocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol* 1996; 157(1):12-20.

D'Andrea F, Grella R, et al. Changing the metabolic profile by large-volume liposuction: a clinical study conducted with 123 obese women *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29: 472-478.

Davis DA, Pellowski DM, Davis DA, Donahoo WT. Acute and 1-month effect of small-volume suction lipectomy on insulin sensitivity and cardiovascular risk. *Int J Obes* 2006; 30(8): 1217-1222.

Després JP, Lamarche B. Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *J Intern Med* 1994; 236: 7-22.

Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, et al. Blood lipids and lipoprotein adaptations to exercise. *Sports Med* 2001; 31(15): 1033-1062.

Dvorakova-Lorenzova A, Suchanek P, Havel PJ, et al. The decrease in C-reactive protein concentration after diet and physical activity induced weight reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. *Metabolism* 2006; 55: 359–365.

Esposito K, Giugliano G, Scuderi N, Giugliano D. Role of adipokines in the obesity-inflammation relationship: the effect of fat removal. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(4): 1048-1059.

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. *JAMA* 2003; 289: 1799–1804.

Fischer CP, Plomgaard P, Hansen AK, Pilegaard H, Saltin B, Pedersen BK. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 1189:1194.

Flynn TC, Coleman WP, Field LM, Klein JA, Hanke CW. History of Liposuction. *Dermatol Surg* 2000; 26(6): 515-520.

Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women *JAMA*. 1993; 269:1254.

Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007; 83(5 Suppl): S192-203.

Forsythe LK, Wallace JMW, Livingstone MBE. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev* 2008; 21: 117–133.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.

Gabriely I, Ma XH, Yang XM, et al. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes* 2002; 51(10): 2951-2958.

Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49(1): 1-10.

Giannopoulou I, Fernhalla B, Carhart R, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005; 54: 866–868.

Giese SY, Bulan EJ, Commons GW, Spear SL, Yanovski JA. Improvements in Cardiovascular Risk Profile with Large-Volume Liposuction: A Pilot Study. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 510-519.

Giugliano G, Nicoletti G, Grella E, et al. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. *Br J Plast Surg* 2004; 57(3): 190-194.

Glisenziski ID, Crampes F, Harant I, et al. Endurance training changes in lipolytic responsiveness of obese adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998; 275: E951-E956.

Goldman HI, Becklake, MR. Respiratory function tests. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease* 1959; 79: 457-67.

Gonzales AM, Orlando RA. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. *Nutr Metabol* 2007; 4:22.

Gonzalez-Ortiz M, Robles-Cervantes JA, Cardenas-Camarena L, Bustos-Saldanha R, Martines-Abundis E.. The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese women after large-volume liposuction treatment. *Horm Metab Res* 2002; 34(8): 446-449.

Greenberg A, Obin M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl): 461S-465S.

Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med* Vol 2001; 226(11): 997-1002.

Guidelines for Liposuction Surgery. The American Academy of Cosmetic Surgery 2006.

Habitante CA, Oyama LM, Bueno AA, et al. Exercise training in rats impairs the replenishment of White adipose tissue after partial lipectomy. *Eur J Appl Physiol* 2010 (epub ahead of print).

Halbert J, Silagy C, Finucane P, et al. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 514-522.

Halle M, Berg A, Garwers U, et al. Influence of 4 weeks' intervention by exercise and diet on low-density lipoprotein subfractions in obese men with type 2 diabetes. *Metabolism* 1999; 48: 641-644.

Hansen D, Dendale P, Berger J, Van Loon LJC, Meeusen R. The effects of exercise training on fat-mass loss in obese patients during energy intake restriction. *Sports Med* 2007; 37(1): 31-46.

Harris RB, Hausman DB, Bartness TJ. Compensation for partial lipectomy in mice with genetic alterations of leptin and its receptor subtypes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(5): 1094-1103.

Hausman DB, Lu J, Ryan DH, Flatt WP, Harris RB. Compensatory growth of adipose tissue after partial lipectomy: involvement of serum factors. *Exp Biol Méd* 2004; 229(6): 512-520.

Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 218–222.

Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol* 2008; 127-135.

Hayase H, Nomura S, Abe T, Izawa T. Relation between fat distributions and several plasma adipocytokines after exercise training in premenopausal and postmenopausal women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002; 21(2): 105-113.

Hermesdorff HH, Monteiro JB. Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: where is the problem? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48(6): 803-811.

Hill AM, Kris-Etherton PM. Contemporary strategies for weight loss and cardiovascular disease risk factor modification. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10(6): 486-496.

Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2005; 99: 338-343.

Holme I, Hostmark AT, Andersen SA. ApoB but not LDL-cholesterol is reduced by exercise training in overweight men. Results from the 1-year randomized Oslo Diet and Exercise Study. *J Intern Med* 2007; 262: 235-243.

Horowitz JF. Regulation of lipid mobilization and oxidation during exercise in obesity. *Exerc Sport Sci Rev* 2001; 29(1): 42-46.

Houmard JA, Cox JH, MacLean PS, Barakat HA. Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism* 2000; 49(7): 858-861.

Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E861–E865.

Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; 11: 11-18.

Imbeault P, Alméras N, Richard D, Després JP, Tremblay A, Mauriège P. Effect of a moderate weight loss on adipose tissue lipoprotein lipase activity and expression: existence of sexual variation and regional differences. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23(9): 957-965.

Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating

thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 941-948.

Juge-Aubry CE. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(4): 547-566.

Kay SJ, Singh AF. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev* 2006; 7: 183-200.

Kawano M, Shono N, Yoshimura T, Yamaguchi M, Hirano T, Hisatomi A. Improved Cardio-Respiratory Fitness Correlates with Changes in the Number and Size of Small Dense LDL: Randomized Controlled Trial with Exercise Training and Dietary Instruction. *Inter Med* 2009; 48: 25-32.

Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diab Care* 2001; 24(5): 933-41.

Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(5): E941-E948.

Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; 140(901): 578-96.

Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.

Khan T, Muise ES, Iyengar P, et al. Metabolic Dysregulation and Adipose Tissue Fibrosis: Role of Collagen VI. *Mol Cell Biol* 2009; 29(6): 1575-1591.

Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(25): 2549-2557.

Kokkinos P, Holland J, Narayan P, et al. Miles run per week and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy middle-aged men: a dose-response relationship. *Arch Intern Med* 1995; 155: 415-20

Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diab Care* 2004; 27(2): 629-630.

Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(4): 525-546.

Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, et al. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 80(2): 154-158.

Lambert EV, Hudson DA, Bloch CE, Koeslag JH. Metabolic response to localized surgical fat removal in nonobese women. *Aesth Plast Surg* 1991; 15:105-110.

Lange KHW. Fat metabolism in exercise – with special reference to training and growth hormone administration. *Scand J Med Sci Sports* 2004; 14: 74-99.

Lazzer S, Vermorel M, Montaurier C, Meyer M, Boirie Y. Changes in adipocyte hormones and lipid oxidation associated with weight loss and regain in severely obese adolescents. *Int J Obes* 2005; 29: 1184-1191.

Lefterova MI, Lazar MA. New developments in adipogenesis. *Trends endocrinol Metab* 2009; 20(3): 107-114.

Levin BE, Dunn-Meynell AA. Chronic exercise lowers the defended body weight gain and adiposity in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R771-R778.

Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen P, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cel Endocrinol* 2004; 219: 9-15.

Lin E, Phillips LS, Ziegler TR, et al. Increases in adiponectin predict improved liver, but not peripheral, insulin sensitivity in severely obese women during weight loss. *Diabetes* 2007; 56: 735-742.

Lira FS, Rosa JC, Yamashita AS, Koyama CH, Batista Jr ML, Seelaender M. Endurance training induces depot-specific changes in il-10/tnf- α ratio in rat adipose tissue. *Cytokine* 2009; 45(2): 80-85.

Lira FS, Rosa JC, Santos RV, et al. Visceral fat decreased by long-term interdisciplinary lifestyle therapy correlated positively with interleukin-6 and tumor necrosis factor- α and negatively with adiponectin levels in obese adolescents. *Metab Clin Experim* 2011; 60: 359-365.

Liu J, Fox CS, Hickson DA, et al. Impact of visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: The Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5419-5426.

MacDougald OA, Mandrup S. Adipogenesis: forces that tip the scale. *Trends endocrinol Metab* 2002; 13(1): 5-11.

MacLean PS, Higgins JA, Johnson GC, et al. Enhanced metabolic efficiency contributes to weight regain after weight loss in obese-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287(6): R1306-R1315.

Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M, et al. Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diab Care* 2004; 27: 47–52.

Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes* 2002; 26: 1407-1433.

Mariman ECM, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 1277-1292.

Martin WH 3rd. Effects of acute and chronic exercise on fat metabolism. *Exerc Sport Sci Rev* 1996; 24: 203-231.

Martínez-Abundis E, Molina-Villa CA, Gonzalez-Ortiz M, Robles-Cervantes JA, Saucedo-Ortiz JA. Effect of surgically removing subcutaneous fat by abdominoplasty on leptin concentrations and insulin sensitivity. *Ann Plast Surg* 2007; 58(4):416-419.

Matarasso A, Hutchinson OH. Liposuction. *Jama* 2001; 285(3): 266-268.

Matarasso A, Kim RW, Richard W, Kral JG. The impact of liposuction on body fat. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(5): 1686-1689.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-9.

Mauer MM, Bartness TJ. Body fat regulation following partial lipectomy in Siberian hamsters is photoperiod-dependent and fat pad-specific. *Am J Physiol* 1994; 266: R870-878.

Mauer MM, Harris RB, Bartness TJ. The regulation of total body fat: lessons learned from lipectomy studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25(1): 15-28.

McMurray RG, Hackney AC. Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports Med* 2005; 35(5): 393-412.

Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1511-1525.

Miyatake N, Takahashi K, Wada J, et al. Changes in serum leptin concentrations in overweight Japanese men after exercise. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(5): 332-337.

Mohammed BS, Cohen S, Reeds D, Young VL, Klein S. Long-term Effects of Large-volume Liposuction on Metabolic Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Obesity* 2008; 16(12): 2648-2651.

Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes* 1998; 47:1384–1391.

Moore K, Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19(1):683-765.

Mourier A, Gautier J, DeKerviler E, Bigard AX, Vilette J, Garnier J, Duvallet A, Guezennec CY, Cathelineau G. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. *Diab Care* 1997;20:385–391.

Nicklas BJ. Effects of endurance exercise on adipose tissue metabolism. *Exerc Sport Sci Rev* 1997; 25: 77-103.

NiswenderKD, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(8): 362-369.

Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. A dose–response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *Int J Obes* 2007; 31: 1786–1797.

Olson TP, Dengel DR, Leon AS, et al. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes* 2007; 31: 996–1003.

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.

Pasman WJ, Westerp-Plantenga MS, Saris WH. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998; 274: E280-E286.

Pereira LO, Lancha Jr AH. Effect of insulin and contraction up on glucose transport in skeletal muscle. *Prog Biophys Mol Biol* 2004; 84(1): 1-27.

Perez RA. Liposuction and diabetes type 2 development risk reduction in the obese patient. *Med Hypotheses* 2007; 68(2): 393-396.

Perusse L, Collier G, Gagnon J, et al. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997; 83(1): 5-10.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98(4): 1154-1162.

Polacow VO, Scagliusi FB, Lancha Jr. AH. Validation Of A Portion-Size Measurement Aid In A Brazilian Sample. 2003. Apresentado ao The Fifth International Conference on

Dietary Assessment Methods, em janeiro de 2003, em Chiang Rai (Tailândia) e publicado no Program & Abstracts.

Polak J, Klimcakova E, Moro C, et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metabolism* 2006; 55(10): 1375-1381.

Qiao L, Zou C, van der Westhuzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride metabolism. *Diabetes* 2008; 57: 1824-1833.

Rangwala SM, Lazar MA. Transcriptional control of adipogenesis. *Annu Rev Nutr* 2000; 20:535-559.

Richter EA, Nielsen JN, Jorgensen SB, Frosig C, Birk JB, Wojtaszewski FP. Exercise signaling to glucose transport in skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 211–216.

Rinomhota AS, Bulugahapitiya DUS, French SJ, Caddy CM, Griffiths RW, Ross RJM. Women gain weight and fat mass despite lipectomy at abdominoplasty and breast reduction. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 349-352.

Robles-Cervantes JA, Yanez-Diaz S, Cardenas-Camarena L. Modification of insulin, glucose and cholesterol levels in nonobese women undergoing liposuction: is liposuction metabolically safe? *Ann Plast Surg* 2004; 52(1): 64-67.

Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierod MB. Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1293–1301.

Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. *Ann Intern Med* 2000;133:92–103.

Ryan AS, Nicklas BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diab Care* 2004; 27: 1699–1705.

Salas-Salvado J, Bullo M, Garcia-Lorda P, et al. Subcutaneous adipose tissue cytokine production is not responsible for the restoration of systemic inflammation markers during weight loss. *Int J Obes* 2006; 30: 1714–1720.

Sam S, Haffner S, Davidson MH, et al. Relationship of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue with lipoprotein particle number and size in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2022-2027.

Schmits KH, Hannan PJ, Stovitz SD, Bryan CJ, Warren M, Jensen MD. Strength training and adiposity in premenopausal women: Strong, Healthy, and Empowered study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 566–572.

Sheu WH, Chang T, Lee W, et al. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity* 2008; 16: 1033–1038.

Shi H, Strader AD, Woods SC, Seeley RJ. Sexually dimorphic responses to fat loss after caloric restriction or surgical lipectomy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E316-E326.

Siri WE. Body composition from fluid spaces and density. Washington (DC): National Academy of Sciences, National Research Council; 1961. Analysis of methods and techniques for measuring body composition; p. 223-44.

Sjöström CD, Lissner L, Sjöström L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: The SOS intervention study. *Obes Res* 1997; 5: 519.

Sloan RP, Shapiro PA, Demeersman RE, McKinley PS, Tracey KJ, Slavov I, Fang Y, Flood PD. Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. *J Appl Physiol* 2007;103(3): 1007-1011.

Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J* 2003; 17(8) 884-886.

Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and c-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(10): 1714-1719.

Steinacker JM, Lormes W, Reissnecker S, Liu Y. New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91: 382-391.

Stiegler P, Cunliffe A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med* 2006; 36(3): 239-262.

St-Onge M, Desmond R, Hunter G, et al. Baseline inflammatory markers do not modulate the lipid response to weight loss. *Metabolism* 2008; 57: 598–604.

Strackowski M, Kowalska I, Dzienis-Strackowska S, et al. Changes in tumor necrosis factor- α system and insulin sensitivity during an exercise training program in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 273–280.

Terry RB, Stefanick ML, Haskell WL, Wood PD. Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: Possible protective effects of thigh fat. *Metabolism* 1991; 40: 733.

Thong FS, Hudson R, Ross R, Janssen I, Graham TE. Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279(2): E307-E313.

Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(3):329-339.

Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27(7): 762-778.

Tsukui S, Kanda T, Nara M, et al. Moderate intensity regular exercise decreases serum tumor necrosis factor- α and HbA1c levels in healthy women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1207–1211.

Tunstall RJ, Mehan KA, Wadley GD, et al. Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E66-E72.

Utiyama Y, Di Chiacchio N, et al. Estudo retrospectivo de 288 liposapições realizadas no Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo. *An Bras Dermatol* 2003; 78(4): 435-442.

Valle A, Catala-Niell A, Colom B, Garcia-Palmer FJ, Oliver J, Roca P. Sex-related differences in energy balance in response to caloric restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E15-E22.

van Angel-Leijssen D, Saris WHM, Wagenmakers AJM, et al. The effect of low-intensity exercise training on fat metabolism of obese women. *Obes Res* 2001; 9(2): 86-96.

Van Harmelen V, Lonnqvist F, Thorne A, et al. Noradrenaline-induced lipolysis in isolated mesenteric, omental and subcutaneous adipocytes from obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21(11): 972-979.

Vekic J, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic Z, et al. Small, dense LDL cholesterol and apolipoprotein B: relationship with serum lipids and LDL size. *Atherosclerosis* 2009; 207: 496-501.

Vermorel M, Lazzer S, Bitar A, et al. Contributing factors and variability of energy expenditure in non-obese, obese, and post-obese adolescents. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45(2): 129-142.

Vortruba SB, Horvitz MA, Schoeller DA. The role of exercise in the treatment of obesity. *Nutrition* 2000; 16: 179-188.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 697-738.

Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, Da Silva MER, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2002; 34(11-12): 616-621.

Weber RV, Buckley MC, et al. Subcutaneous lipectomy causes a metabolic syndrome in hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279(3): 936-943.

Weinstock PH, Levak-Frank S, Hudgins LC, Radner H, Friedman JM, Zechner R, Breslow JL: Lipoprotein lipase controls fatty acid entry into adipose tissue, but fat mass is preserved by endogenous synthesis in mice deficient in adipose tissue lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997, 94(19):10261-10266.

Westerterp KR, Meijer GA, Schoffelen P, Janssen EM. Body mass, body composition and sleeping metabolic rate before, during and after endurance training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994; 69(3): 203-208.

Williams P. Relationships of heart disease risk factors to exercise quantity and intensity. *Arch Intern Med* 1998; 158:237-45.

Wilmore JH, Behnke AR. An anthropometric estimation of body density and lean body weight in young men. *J Appl Physiol* 1969; 27: 25-31.

Wilmore JH, Després JP, Stanforth PR. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:346–352.

Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, et al. Hypoadiponectinemia Is Associated With Visceral Fat Accumulation and Insulin Resistance in Japanese Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism* 2003; 52(10): 1274-1278.

Ybarra J, Blanco-Vaca F, Castellvi FA, et al. The effects of liposuction removal of subcutaneous abdominal fat on lipid metabolism are independent of insulin sensitivity in normal-overweight individuals. *Obes Surg* 2008; 18(4): 408-414.

Yildiz BO, Haznedaroglu IC. Rethinking leptin and insulin action: therapeutic opportunities for diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38(5-6): 820-830.

You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of Hypocaloric Diet and Exercise Training on Inflammation and Adipocyte Lipolysis in Obese Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1739–1746.

You T, Murphy KM, Lyles MF, et al. Addition of aerobic exercise to dietary weight loss preferentially reduces abdominal adipocyte size. *Int J Obes* 2006; 30(8): 1211-1216.

Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocelak P. The effect of weight loss on serum concentrations of FAS and tumour necrosis factor alpha in obese women. *Pol J Endocrinol* 2008; 59(1): 18-22.

Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm* 2005; 71: 345-372.

Zhang C, Rexrode KM, Van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause cardiovascular, and cancer mortality. Sixteen yearr of follow-up in US women. *Circulation* 2008; 117: 1658-1667.

Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804–809.

Zierath JR. Invited review: exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2002; 93: 773–781.