**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO**

JHENNYFER ALINE LIMA RODRIGUES

**Efeitos de diferentes volumes e intensidades de
treinamento físico aeróbio em parâmetros de saúde de
indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica:
influência de variantes genéticas do AGTR1, NAMPT, AKT1,
LEPR e β 2 adrenérgico**

Ribeirão Preto

2018

JHENNYFER ALINE LIMA RODRIGUES

**Efeitos de diferentes volumes e intensidades de
treinamento físico aeróbio em parâmetros de saúde de
indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica:
influência de variantes genéticas do AGTR1, NAMPT, AKT1,
LEPR e β 2 adrenérgico**

Versão Original

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades de
Doutoramento em Enfermagem da Universidade de São Paulo (Escola
de Enfermagem e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP)
como requisito para a obtenção do título de Doutora

Linha de Pesquisa: Fundamentos Teóricos e Filosóficos do Cuidar

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Bueno Júnior

Ribeirão Preto

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Rodrigues, Jhennyfer Aline Lima

Efeitos de diferentes volumes e intensidades de treinamento físico aeróbio em parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica: influência de variantes genéticas do AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgico. Ribeirão Preto, 2018. 165 p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem.

Orientador: Bueno Júnior, Carlos Roberto.

1. Exercício físico. 2. Obesidade. 3. Sistema nervoso autônomo. 4. Síndrome metabólica. 5. Polimorfismos genéticos.

RODRIGUES, J. A. L. **Efeitos de diferentes volumes e intensidades de treinamento físico aeróbio em parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica: influência de variantes genéticas do AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e $\beta 2$ adrenérgico.** 2018. 165 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Aprovado em:

Ribeirão Preto, ____ de _____ de ____.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição _____
Julgamento _____

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição _____
Julgamento _____

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição _____
Julgamento _____

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição _____
Julgamento _____

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição _____
Julgamento _____

À minha avó Ordelina Lima Rodrigues
(*in memoriam*)

*“Não somos apenas o que pensamos ser.
Somos mais; somos também, o que
lembramos e aquilo de que nos
esquecemos; somos as palavras que
trocamos, os enganos que cometemos, os
impulsos a que cedemos, ‘sem querer’”.*

Sigmund Freud

AGRADECIMENTOS

Eu vos louvo e vos dou graças, ó Senhor! Gratidão é a palavra que define! Obrigada Deus por ter me permitido viver esses quatro anos de Doutorado, de profundo (auto) conhecimento e de entrega na certeza que estava comigo a cada espinho e a cada florescer!

Agradeço imensamente ao professor Carlos pela oportunidade concebida, por seu Sim, o que me permitiu amadurecer muito enquanto profissional e pessoa, por todos os questionamentos realizados que geraram muita reflexão! Muito obrigada!

Meus sinceros agradecimentos a todos os participantes da pesquisa! Sem vocês não seria possível.

Aos funcionários da Escola de Educação Física e Esporte, em especial a querida Mileyde, por toda torcida, sorrisos e conversas.

Aos colegas do grupo de pesquisa NESGEF, cada um com sua singularidade que contribuíram para minha constante evolução, em especial Gustavo e Vítor pelo auxílio direto nas coletas dos dados.

À CAPES pelo apoio financeiro especialmente durante o período sanduíche na Noruega, e ao professor Arnt Erik Tjonna pelo acolhimento, que experiência de vida!

Aos colegas do teatro Dante Alighieri por todos os encontros vivenciados que contribuíram para deixar o caminhar mais leve.

À querida técnica do laboratório, Simone, que se tornou uma amiga, obrigada pelos incontáveis almoços, cafés, açaís e sem dúvida por todo conhecimento compartilhado.

Agradeço aos amigos de perto e de longe, ah os amigos! Foram muitas horas de conversas compartilhando desafios, choros e sorrisos ao longo desse período. Obrigada Maraísa e Lilian pelo apoio, pelas orações e torcida! Franciane, Fabiana e Duda valeu demais cada palavra de conforto e a energia positiva! Adriana e Jéssica pela torcida, apoio e conversas compartilhadas! Rafaela, Carolina e Camila por terem acompanhado mais de perto os últimos dois anos, pelas conversas de apoio mútuo! Andrea, minha amiga colombiana agradeço o apoio e sorrisos compartilhados!

Ao Emal pela cumplicidade a partir do último ano, pelo amor e apoio!

Agradecimento mais que especial às mulheres da minha vida, Lúcia que me deu o dom da vida e Deise que me criou e educou. Agradeço o amor, orações e o apoio incondicional! Essa conquista também é de vocês!

Muito obrigada!

RESUMO

RODRIGUES, J. A. L. **Efeitos de diferentes volumes e intensidades de treinamento físico aeróbio em parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica: influência de variantes genéticas do AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgico.** 2018. 165 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Introdução: A influência de variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgico em resposta ao treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) e treinamento contínuo ainda não foi esclarecida na literatura. **Objetivos:** Verificar os efeitos do HIIT e treinamento contínuo sobre parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica e a influência das variantes genéticas previamente citadas na magnitude de resposta a 16 semanas de treinamento. **Métodos:** 70 indivíduos com sobrepeso/obesidade ($43,7 \pm 9,6$ anos) foram randomizados em três grupos de treinamento: 4x1 - 10 minutos a 70% da FCmáx, quatro minutos a 90% da FCmáx e cinco minutos de volta à calma, totalizando 19 minutos de treino; 4x4 - 10 minutos a 70% da FCmáx, quatro momentos de quatro minutos a 90% da FCmáx intercalados com três minutos de recuperação ativa a 70% da FCmáx, totalizando 40 minutos de treino; contínuo - 30 minutos a 70% da FCmáx. Antes e após o treinamento realizou-se avaliação da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), composição corporal, aptidão física e análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Análises sanguíneas foram realizadas para genotipagem e avaliação do perfil lipídico, glicemia e leptina. A análise estatística foi realizada utilizando modelo linear geral de efeitos mistos. **Resultados:** Após os treinamentos 4x4 e contínuo houve redução em variáveis antropométricas, composição corporal e aumento da aptidão física e VFC. Ainda houve redução dos níveis de leptina após o treinamento 4x4. Após o treinamento 4x1 houve redução somente da PAS e aumento do índice SD2. Na análise de cada polimorfismo, foi possível observar uma resposta ao treinamento físico para o gene AGTR1 (redução da PAS, IMC e CC); NAMPT, AKT1 e LEPR (redução do IMC e CC); Arg16Gly (redução da PAS e FCrep; aumento do VO2pico e VFC); e Gln27Glu (redução da PAS, PAD, FCrep e FCrecup; aumento do VO2pico e VFC). **Conclusão:** Os treinamentos 4x4 e contínuo são estratégias com efeitos positivos sobre parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica. Os polimorfismos estudados dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgico podem influenciar na resposta aos diferentes volumes e intensidades de treinamento físico aeróbio utilizados sobre os parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica, com exceção dos polimorfismos dos genes NAMPT e LEPR após 16 semanas de treinamento físico na modalidade 4x1.

Palavras-Chave: Exercício físico. Obesidade. Sistema nervoso autônomo. Síndrome metabólica. Polimorfismos genéticos.

ABSTRACT

RODRIGUES, J. A. L. **Effects of different volumes and intensities of aerobic physical training on health parameters of individuals with risk factors for metabolic syndrome: influence of genetic variants of AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR and β 2 adrenergic.** 2018. 165 f. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem e Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Introduction: The influence of AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR and β 2 adrenergic polymorphisms in response to high intensity interval training (HIIT) and continuous training remain unclear. **Objectives:** To verify the effects of HIIT and continuous training on health parameters of individuals with risk factors for metabolic syndrome and to verify the influence of the genetic variants previously mentioned in response to 16 weeks of training. **Methods:** Seventy subjects (43.7 ± 9.6 years) were randomized into three training groups: 4x1 - 10 minutes at 70% of HRmax, four minutes at 90% of HRmax and five minutes of recovery, in total of 19 minutes of training session; 4x4 - 10 minutes at 70% of HRmax, four moments of four minutes at 90% of HRmax interspersed with three minutes of active recovery at 70% of HRmax, in total of 40 minutes of training session; continuous - 30 minutes at 70% of HRmax. Before and after the training, systolic and diastolic blood pressure (DBP), body mass index (BMI), waist circumference (WC), body composition, physical fitness and heart rate variability (HRV) were taken. Blood analyzes were performed for genotyping and evaluation of the lipid profile, glycemia and leptin. Statistical analysis was performed using a general linear mixed effects models. **Results:** The 4x4 and continuous training reduced anthropometric variables, body composition and increased in physical fitness and HRV. The leptin levels reduced after 4x4 training. After the 4x1 training, only SBP reduced and SD2 index increased. In the analysis of each polymorphism, it was possible to observe a response to physical training for the AGTR1 gene in the following variables (reduction of SBP, BMI and CC); NAMPT, AKT1 and LEPR (reduction of BMI and CC); Arg16Gly (reduction of SBP and FCrep; increase in VO2peak and HRV); Gln27Glu (reduction of SBP, PAD, FCrep and FCrecup, increase of VO2peak and HRV). **Conclusion:** The continuous and 4x4 training are a strategy with positive effects on health parameters of individuals with risk factors for metabolic syndrome. The studied polymorphisms AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR and β 2 adrenergic genes may influence the response to the different volumes and intensities of aerobic physical training used on the health parameters of individuals with risk factors for metabolic syndrome, with the exception of the gene polymorphisms NAMPT and LEPR after 16 weeks of physical training in the 4x1 modality.

Keywords: Exercise. Obesity. Cardiovascular autonomy. Metabolic syndrome. Genetic polymorphisms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Paradigma atual da definição de SM	25
Figura 2 –	Esquema de iniciação do processo aterogênico com resultante redução e obstrução da luz do vaso	29
Figura 3 –	Esquema simplificado do sistema renina angiotensina aldosterona	32
Figura 4 –	Sinalização da ação da insulina na captação de glicose pelas células em adipócito responsivo	36
Figura 5 –	Sinalização da ação da insulina na captação de glicose pelas células em adipócito inflamado e resistente à insulina	36
Figura 6 –	Desequilíbrio na função de células β	38
Figura 7 –	Caracterização dos adipócitos nas condições saudável e na obesidade	39
Figura 8 –	Sensibilidade da PCR para risco cardiovascular	42
Figura 9 –	Sinalização da leptina na condição normal e resistente à leptina	43
Figura 10 –	Vias de sinalização da leptina	45
Figura 11 –	Exemplificação de registro eletrocardiográfico	51
Figura 12 –	Análise espectral da VFC em um indivíduo saudável e durante <i>tilt test</i> em 90°	52
Figura 13 –	Exemplificação do SNP A1166C do gene AGTR1	55
Figura 14 –	Cascata de sinalização da insulina ativada pela NAMPT	57
Figura 15 –	Cascata de sinalização da insulina ativada pela AKT	59
Figura 16 –	Cascata de sinalização IGF-1/AKT no controle do crescimento muscular via mTOR e FOXO	61
Figura 17 –	Representação simplificada da secreção de leptina nos adipócitos e a interação com o receptor no hipotálamo	62
Figura 18 –	Desenho amostral	72
Figura 19 –	Exemplificação do registro da sessão de treino do grupo 4x1	74
Figura 20 –	Exemplificação do registro da sessão de treino do grupo 4x4	74
Figura 21 –	Exemplificação do registro da sessão de treino do grupo contínuo	75
Figura 22 –	Exemplificação do controle da intensidade do treinamento físico	76
Figura 23 –	Anelamento específico e emissão de fluorescência de sondas marcadas com fluoróforos VIC® e FAM® em um ensaio de discriminação alélica ...	84
Figura 24 –	Discriminação alélica dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, Gene β 2 adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu)	85
Figura 25 –	Eletroforese em gel de agarose para o gene LEPR	86
Figura 26 –	Aquisição dos intervalos RR	87

Figura 27 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo sobre o nível plasmático de leptina	97
Figura 28 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo sobre a aptidão física	98
Figura 29 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo sobre a variabilidade da frequência cardíaca	99
Figura 30 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene AGTR1	102
Figura 31 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC) e circunferência de cintura (CC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene AGTR1	103
Figura 32 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC) e gordura visceral de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene NAMPT	104
Figura 33 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo nos níveis de triglicérides, colesterol total e glicemia de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene NAMPT	105
Figura 34 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC) e glicemia de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene AKT1	106
Figura 35 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC) e glicemia de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene LEPR	107
Figura 36 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC) e circunferência de cintura (CC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene AR16GLY...	108

Figura 37 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene AR16GLY	109
Figura 38 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no VO2Pico, FC repouso e FC de recuperação de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene ARG16GLY	110
Figura 39 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene ARG16GLY	111
Figura 40 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene ARG16GLY	112
Figura 41 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC) e circunferência de cintura (CC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene GLN27GLU.....	113
Figura 42 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene GLN27GLU	114
Figura 43 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no VO2Pico, FC repouso e FC de recuperação de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene GLN27GLU	115
Figura 44 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene GLN27GLU	116
Figura 45 –	Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene GLN27GLU.....	117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	CrITÉrios diagnÓsticos para sÍndrome metabÓlica de acordo com os principais Órgãos mundiais	23
Tabela 2 –	Classificação do sobrepeso e obesidade em adultos de acordo com o IMC	26
Tabela 3 –	Principais citocinas que influenciam na resposta inflamatÓria da obesidade	48
Tabela 4 –	Caracterização dos indivíduos em cada grupo de treinamento físico divididos em categorias de interesse	91
Tabela 5 –	Características socioeconômicas, demográficas e relacionadas ao nível habitual de atividade física dos participantes	92
Tabela 6 –	Características quanto à prática de atividade física, antes e após as 16 semanas de treinamento físico	93
Tabela 7 –	Frequência semanal dos marcadores do consumo alimentar de indivíduos submetidos aos diferentes tipos de treinamento físico aerÓbio	94
Tabela 8 –	Características antropométricas e etárias dos indivíduos submetidos aos diferentes tipos de treinamento físico aerÓbio	95
Tabela 9 –	Análise sanguínea e pressão arterial sistêmica dos indivíduos submetidos aos diferentes tipos de treinamento aerÓbio	96
Tabela 10 –	Frequência dos genÓtipos das variantes genéticas	100
Tabela 11 –	Sumário dos resultados: Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aerÓbio intervalado de alta intensidade e treinamento contÍnuo dos 70 participantes nas variáveis antropométricas, composição corporal, pressão arterial, variáveis sanguíneas, aptidão física e variabilidade da frequência cardíaca	118
Tabela 12 –	Sumário dos resultados: Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aerÓbio intervalado de alta intensidade e treinamento contÍnuo dos 70 participantes de acordo com os subgrupos formados sem e com o alelo polimÓrfico das variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu)	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM	Colégio Americano de Medicina do Esporte
AF	Atividade física
AgRP	Peptídeo agouti-relacionado
AGT	Angiotensinogênio
AGTR1	Gene receptor tipo 1 da angiotensina
AHA	Associação Americana do Coração
AKT/B	Proteína quinase B
AMPK	Proteína quinase monofosfato
AP-1	Ativador de proteína 1
αPKC	Proteína quinase atípica C
ARC	Núcleo arqueado
ARG	Arginina
AVE	Acidente vascular encefálico
BRA	Bloqueadores do receptor de angiotensina
CC	Circunferência de cintura
CEFER	Centro de Educação Física, Esportes e Recreação
CELAFISCS	Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DAG	Diaglicerídeo
DCVs	Doenças cardiovasculares
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Etilenodiamino teta acético
EF	Exercício físico
EFEERP	Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto
ENOS	Enzima óxido nítrico sintase
ER	Retículo endoplasmático
EX-MET SUTDY	<i>Exercise in prevention of metabolic syndrome</i>

FC	Frequência cardíaca
FFAs	Ácidos graxos livres
GLUT4	Transportador de membrana
GLN	Glutamina
GLU	Glutamato
GLY	Glicina
GSK3b	Glicogênio sintase quinase 3-B
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HF	Alta frequência
HIF-1	Hipóxia induzida por fator 1 alfa
HIIT	<i>High intensity interval training</i>
HOMA	Modelo de avaliação da homeostase
IC	Insuficiência cardíaca
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IKK	Ikappa kinase
IL-10	Interleucina 10
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
IR	Resistência à insulina
IRF-3	Fator regulatório de interferência 3
IRS-1	Substrato do receptor da insulina 1
IRS-2	Substrato do receptor da insulina 2
JAK2	Quinase janus 2
JNK	Proteínas inflamatórias c-jun N-terminal kinase
LAFEM	Laboratório de Fisiologia do Exercício e Metabolismo
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-ox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
LEP	Leptina
LEPR	Receptor de Leptina

LPS	Lipossacarídeo endotoxina
M1	Macrófagos M1
M2	Macrófagos M2
MC	Massa corporal
MC3/4	Receptor tipo 3 e 4 da melanocortina
MCP-1	Proteína quimioatratora de monócitos
mTOR	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
NaCl	Cloreto de sódio
NAD	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NAMPT	Nicotinamida fosforibosiltransferase
NCEP ATPIII	Terceiro Relatório do Painel Nacional de Educação do Colesterol, Programa de Detecção, Avaliação e Tratamento do Colesterol Alto no Sangue de Adultos
NEFA	Ácidos graxos não essenciais
NFkB	Fator nuclear kappa B
NPY	Neuropeptídeo Y
NTNU	Universidade Norueguesa de Ciência e Tecnologia
NTS	Núcleo do trato solitário
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PDK1	Fosfatidil dependente da quinase 1
PEBF	Fator de crescimento da colônia de células Pré β
PI3K	Fosfatidil inositol-3 quinase
PIP2	Fosfatidil-4,5-bifosfato
PIP3	Fosfatidil-3,4,5-trifosfato
PKB	Proteína quinase B
POMC	Proteína proopiomelanocortina
PTB1B	Proteína tirosina fosfatase 1b

REN	Renina
RNA	Ácido ribonucléico
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RR	Intervalos cardíacos
SDS	Dodecil sulfato de sódio
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SM	Síndrome metabólica
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNP	Polimorfismo de um único nucleotídeo
SNS	Sistema nervoso simpático
SOCS3	Supressor da citoquina 3
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
STAT3	Ativador de transcrição 3
STAT5	Ativador de transcrição 5
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCPE	Teste cardiopulmonar de exercício
TLR	Receptor toll-like
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
Try	Resíduo tirosina
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLF	Muito baixa frequência
VMH	Núcleo hipotalâmico ventromedial
VO2	Consumo de oxigênio
VO2máx	Consumo de oxigênio máximo
VO2pico	Consumo de oxigênio pico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Definição de síndrome metabólica	22
1.2 Sobrepeso e obesidade	25
1.3 Dislipidemia	27
1.4 Hipertensão arterial sistêmica	30
1.5 Diabetes Mellitus tipo 2	32
1.6 Mediadores inflamatórios e anti-inflamatórios nos adipócitos	37
1.6.1 TNF- α	38
1.6.2 IL6 e PCR	40
1.6.3 MCP-1	42
1.6.4 Leptina	42
1.6.5 Adiponectina	47
1.7 Variabilidade da frequência cardíaca e doenças cardiovasculares	49
1.8 Variantes genéticas	53
1.8.1 SNP rs5186 do gene AGTR1	54
1.8.2 SNP rs4730153 do gene NAMPT	56
1.8.3 SNP rs1130214 do gene AKT1	58
1.8.4 SNP rs1137101 do gene LEPR	61
1.8.5 SNPs rs1042713 (Arg16Gly) e rs1042714 (Gln27Glu) do gene β 2 adrenérgico	63
2. PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA	64
3. OBJETIVOS	68
3.1 Objetivo geral	68
3.2 Objetivos específicos	68
4. MÉTODOS	70
4.1 Tipo de estudo	70
4.2 Cuidados éticos.....	70
4.3 Amostra	70
4.3.1 Critérios de elegibilidade	70
4.3.2 Critérios de inclusão	71
4.3.3 Critérios de exclusão	71
4.3.4 Randomização	71

4.3.5 Participantes	72
4.3.6 Desenho amostral	72
4.4 Protocolos de treinamento: diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado e treinamento contínuo	73
4.4.1 Treinamento aeróbio intervalado 4x1	73
4.4.2 Treinamento aeróbio intervalado 4x4	74
4.4.3 Treinamento contínuo	75
4.5 Avaliações	76
4.5.1 Procedimentos para as coletas de dados	76
4.5.2 Questionários	77
4.5.2.1 Avaliação do nível habitual de atividade física (NHAF)	77
4.5.2.2 Avaliação nutricional	79
4.5.2.3 Classificação econômica	79
4.5.3 Medidas antropométricas, pressão arterial e composição corporal	80
4.5.4 Análise sanguínea	81
4.5.5 Genotipagem	81
4.5.5.1 Extração do DNA genômico.....	81
4.5.5.2 Discriminação alélica	83
4.5.6 Variabilidade da frequência cardíaca	86
4.5.6.1 Aquisição do sinal	86
4.5.6.2 Análise espectral	87
4.5.7 Consumo de oxigênio e economia de movimento	87
4.5.7.1 Protocolo de caminhada	88
4.5.7.2 Protocolo de corrida	88
4.5.7.3 Variáveis ventilatórias	88
4.5.7.4 Economia de movimento	89
4.6 Análise estatística	90
 5. RESULTADOS	 91
5.1 Caracterização da amostra	91
5.2 Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo nos parâmetros de saúde dos participantes	95

5.3 Influência das variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β2 adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu) no efeito de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo	100
6. SUMÁRIO DOS RESULTADOS	117
7. DISCUSSÃO	120
7.1 Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo nos parâmetros de saúde dos participantes	120
7.2 Influência das variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β2 adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu) no efeito de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade	123
7.3 Limitações do Estudo	127
8. CONCLUSÃO	128
REFERÊNCIAS	129
ANEXOS	160
<i>Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto</i>	<i>148</i>
<i>Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg</i>	<i>150</i>
<i>Marcadores do consumo alimentar</i>	<i>151</i>
<i>Questionário Internacional de Atividade Física</i>	<i>153</i>
<i>Classificação econômica</i>	<i>155</i>
APÊNDICES	156
<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>	<i>156</i>
<i>Ficha de avaliação do Programa</i>	<i>160</i>
<i>Ficha de controle das sessões não supervisionadas: Treinamento contínuo</i>	<i>162</i>
<i>Ficha de controle das sessões não supervisionadas: Treinamento Aeróbio Intervalado 4x1</i>	<i>164</i>
<i>Ficha de controle das sessões não supervisionadas: Treinamento Aeróbio Intervalado 4x4</i>	<i>165</i>

1. INTRODUÇÃO

O aumento dos níveis habituais de atividade física (AF) e a melhoria da qualidade da alimentação são os principais fatores modificáveis para prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis (IBEKWE, 2015). No entanto, grande parte da população não realiza o mínimo de AF recomendado para a semana, sendo a falta de tempo uma das barreiras mais comuns. Aeschbacher et al. (2016), por exemplo, sugerem que o estilo de vida pode ter um importante efeito positivo no sistema nervoso autônomo (SNA). Os autores estudaram a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em 2079 indivíduos. Somente 3% dos homens e 18% das mulheres foram classificados possuindo um estilo de vida saudável, o que afeta os índices de VFC. Entre as variáveis observadas para a classificação, o nível de atividade física moderada (>150 min/semana) ou vigorosa (>75 min/semana) foi considerado.

Estudo conduzido por Caponi et al. (2013) demonstrou que o treinamento com exercício aeróbio induz a benefícios metabólicos em ratos com síndrome metabólica (SM), independentemente de mudanças na dieta. Foi realizado um treinamento com 20 animais em intensidade moderada de 50 a 70% da velocidade máxima atingida em um teste máximo, uma hora por dia, durante 10 semanas. Os autores confirmaram que a intervenção do treinamento de exercício aeróbio isolado é uma medida eficiente em melhorar os componentes da SM, entre eles a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o aumento da sensibilidade à insulina.

A SM atinge milhões de pessoas em todo o mundo e resulta da prevalência de indivíduos obesos e sedentários. No Brasil, alguns estudos apresentam dados regionalizados preocupantes (DE CARVALHO VIDIGAL et al., 2013). Schmitt et al. (2013), por exemplo, estudando 581 mulheres de 35 a 65 anos de idade escolhidas de forma aleatória, diagnosticaram que 42,2% tem SM, sendo a obesidade abdominal o componente mais comum (60,6%), seguido por baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) (51,3%), altos níveis de triglicérides (41,4%), altos níveis de pressão arterial (PA) (31,7%) e diabetes (13,9%). Outro estudo brasileiro conduzido por Salaroli et al. (2007), estudando 1663 indivíduos, constatou que 29,8% tem SM, sendo a HAS e a obesidade

abdominal os componentes prevalentes. A prevalência de SM aumenta dramaticamente com o aumento da obesidade, mas a susceptibilidade da SM transcende a obesidade, já que há indivíduos obesos sem SM e indivíduos não obesos com SM (SPERLING et al., 2015).

Yan et al. (2016) verificaram se o consumo de nutrientes está associado com o nível de AF. A amostra foi composta por 407 jovens adultos divididos em dois grupos (peso normal e sobrepeso/obesidade). Dentro de cada grupo houve uma estratificação em sedentários, ativos e vigorosamente ativos. O nível de AF foi medido por um acelerômetro usado dois dias na semana e um dia no fim de semana. Os autores observaram que indivíduos com maiores níveis de AF têm maior consumo de nutrientes qualitativamente superiores. Entretanto, o consumo de macronutrientes, minerais e vitaminas não diferiu significativamente entre as categorias.

A implementação de programas de intervenção para promoção de estilo de vida saudável é fundamental para a saúde e alguns estudos correlacionam a prática de exercício físico aeróbio (CAPONI et al., 2013; HALLE; GABLER-HALLE; CHUNG, 1999; VOLPE et al., 2008) em intensidades moderadas com significativas reduções nas concentrações de leptina e diminuição das características que compõem a SM. Nesse sentido, uma novidade do presente estudo consiste em entender a influência de variantes genéticas relacionadas à SM em resposta ao treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e o treinamento contínuo sobre parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para SM.

1.1 Definição de síndrome metabólica

A SM que já recebeu diferentes denominações, como síndrome X (REAVEN, 1993), síndrome de resistência insulínica (DEFRONZO; FERRANNINI, 1991) e quarteto mortal (KAPLAN, 1989). Além disso, possui diferentes critérios de diagnóstico, o que dificulta sua epidemiologia (KASSI et al., 2011). Entre as definições mais comumente usadas encontram-se a da Organização Mundial da Saúde (OMS), a do *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP ATPIII) e a da Federação

Internacional de Diabetes (IDF), que estão descritas na Tabela 1. A definição da IDF considera a obesidade central, medida pela circunferência de cintura (CC), como principal elemento para diagnóstico, enquanto o NCEP ATPIII considera a mesma equidade de importância aos demais componentes. Além disso, a definição dada pela IDF estabelece valores de referência para a CC de acordo com a etnia da população e também considera o tratamento para cada componente da síndrome (RODRÍGUEZ-ORTIZ et al., 2016). Apesar destas diferenças, Rodriguez-Ortiz et al. (2016) observaram que ambos os critérios possuem similar desempenho no diagnóstico de indivíduos obesos candidatos para cirurgia bariátrica.

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para síndrome metabólica de acordo com os principais órgãos mundiais

	OMS	NCEP ATPIII	IDF
Pressão Arterial	>140/90 mmHg ou tratamento de HAS	>130/85 mmHg	>130/85 mmHg ou tratamento de HAS
Obesidade	Relação cintura/quadril >0,9 em homens e >0,85 em mulheres ou IMC >30 kg/m ²	Cintura >102 cm em homens e >88 cm em mulheres	Cintura >94 cm em homens europeus, >90 cm em homens asiáticos e >80 cm em mulheres
Glicemia	Diabetes, intolerância à glicose ou resistência insulínica	>110 mg/dL	>100 mg/dL ou diagnóstico de diabetes
TG	>150 mg/dl	>150 mg/dl	>150 mg/dl

continua

	OMS	NCEPATPIII	IDF
HDL-c	<35 mg/dl em homens e < 39 mg/dl em mulheres	<40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres	<40 mg/dl em homens e < 45 mg/dl em mulheres
Critério SM	Presença de diabetes associada a outros dois fatores	Presença de três fatores associados	Presença de obesidade central associada a outros dois fatores

OMS (Organização Mundial da Saúde); NCEP ATPIII (Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults); IDF (Federação Internacional de Diabetes); HAS (Hipertensão arterial sistêmica); IMC (índice de massa corporal); TG (Triglicérides); HDL-c (Lipoproteína de alta densidade); SM (Síndrome metabólica).

Fonte: adaptado de Sperling et al. (2015).

Apesar das diferenças quanto aos critérios de diagnóstico da SM considerando as diferentes organizações mundiais, é consenso que: 1) a SM é um estado patofisiológico crônico e progressivo; 2) representa um aglomerado dos fatores de riscos que forma a complexa definição da síndrome; 3) está associada com o aumento para o risco de doenças cardiovasculares (DCVs), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e outras desordens relatadas (SPERLING et al., 2015). Kurl et al. (2016) analisaram a influência da SM definida pelos critérios da OMS, NCEP ATPIII, IDF e *American Heart Association* (AHA)/IDF na morte súbita de origem cardiovascular em 1466 homens de meia idade sem doença da artéria coronária e sem diabetes seguidos por 21 anos. Nesse período houve 85 mortes súbitas. Os autores observaram que homens com SM têm maior risco de morte súbita. O critério da AHA/ IDF e a junção dos fatores de risco para SM estimados por um escore contínuo também predizem a morte súbita independentemente de fatores de risco cardiovascular, como a pressão arterial (PA) elevada. Na Figura 1 tem-se o paradigma atual para a definição de SM.

Figura 1 – Paradigma atual da definição de SM

Fonte: adaptado de Sperling et al. (2015).

1.2 Sobrepeso e obesidade

O sobrepeso e a obesidade são o maior problema de saúde pública mundial, estando associados a inúmeras doenças e comorbidades (KURL et al., 2016; RODRÍGUEZ-ORTIZ et al., 2016). Particularmente, a obesidade é reconhecida como caminho patofisiológico central para o desenvolvimento da SM com resistência à insulina, estando associada à mortalidade de origem cardiovascular (RODRÍGUEZ-ORTIZ et al., 2016) e à prejuízo na lipólise do tecido adiposo (HANEFELD et al., 2016)

A inatividade física associada à alimentação inadequada são os principais fatores ambientais modificáveis nesta condição. De acordo com o Ministério da Saúde, o sedentarismo aumenta com a idade. Entre homens de 18 a 24 anos, 60,1% praticam exercícios físicos. Esse percentual reduz para menos da metade aos 65 anos (27,5%). Entre mulheres de 25 a 45 anos, 24,6% se exercitam regularmente. A proporção é de apenas 18,9% entre mulheres com mais de 65 anos. O Ministério da Saúde divulgou uma pesquisa que revela que

quase metade da população brasileira está acima do peso. Segundo o estudo, 42,7% da população estavam acima do peso no ano de 2006. Em 2011, esse número passou para 48,5%. E em 2014, a frequência de excesso de massa corporal (MC) foi de 52,5%, sendo maior entre os homens (56,5%) do que entre as mulheres (49,1%). O levantamento é da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), e os dados foram coletados em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal. O estudo também revelou que o sobrepeso é maior entre os homens, atingindo 52,6%. Entre as mulheres, esse valor é de 44,7%. A pesquisa também mostra que o excesso de peso nos homens começa na juventude: na idade de 18 a 24 anos 29,4% já estão acima do peso; entre 25 e 34 anos são 55%; e entre 34 e 65 anos esse número sobe para 63%.

O sobrepeso e a obesidade podem ser definidos de acordo com a OMS por meio do cálculo do índice de massa corporal (IMC), dividindo-se a MC (Kg) pela altura ao quadrado (m^2). É um parâmetro de fácil aplicabilidade e que permite a classificação dos indivíduos levando em consideração seu estado nutricional e a associação com o risco de comorbidades (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação do sobrepeso e obesidade em adultos de acordo com o IMC

Classificação	IMC	Risco de comorbidades
Abaixo do peso	< 19,9kg/m ²	Baixo
Normal	20 – 24,9kg/m ²	Médio
Sobrepeso	25 – 29,9kg/m ²	Aumentado
Obesidade grau I	30 – 34,9kg/m ²	Moderado
Obesidade grau II	35 – 39,9kg/m ²	Grave
Obesidade mórbida	> 40kg/m ²	Muito grave

IMC: índice de massa corporal.

Fonte: adaptado de Chan; Woo (2000).

A obesidade pode ser definida como um meio inflamatório e oxidativo crônico (ZHANG; LERMAN, 2015). A causa básica do problema é o desequilíbrio entre o consumo alimentar e o dispêndio energético. Especificamente a obesidade abdominal possui um papel crucial no desenvolvimento de

complicações relatadas na obesidade (MÖLLER et al., 2015). Medidas antropométricas simples como o IMC e/ou CC são descritores suficientes do risco e comorbidades associadas e suas consequências (SPERLING et al., 2015). É importante evidenciar que existem variações étnicas na associação entre adiposidade e saúde, e populações asiáticas são geralmente mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças relacionadas com a obesidade e morbidade do que populações caucasianas em qualquer nível de IMC ou CC (CHAN; WOO, 2010). Há ainda que se considerar a influência do sexo e etnia na aplicação da CC para avaliação da obesidade e classificação da SM (Tabela 1).

O excesso de MC está associado às DCVs, com destaque para a HAS. Diversos órgãos, entre eles a IDF e NCEP ATP III, definem os níveis pressóricos ideais estando abaixo de 130 mmHg para a pressão arterial sistólica (PAS) e abaixo de 85 mmHg para a pressão arterial diastólica (PAD). Entre as ações para reduzir os níveis pressóricos ou mantê-los dentro dos intervalos desejáveis está à adesão a uma prática regular de exercício físico (EF) e a redução da ingestão de sódio e açúcar, que aumentaram com a introdução de lanches industrializados e o hábito crescente de ingerir refeições fora do domicílio, especialmente em restaurantes que servem refeições rápidas (SAWAYA; FILGUEIRAS, 2013).

Além de fatores ambientais e hormonais, a genética favorece a predisposição do aumento da MC e fatores de risco associados. A distribuição da gordura corporal é relevante nestes indivíduos, e especificamente a gordura visceral parece ser o elo entre o tecido adiposo e a resistência à insulina (LEVELT et al., 2016; WENSVEEN et al., 2015).

1.3 Dislipidemia

Outro fator de risco para SM são as alterações nos níveis de colesterol total (CT), HDL-c, lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e triglicérides associadas ao avanço da idade, HAS, tabagismo, DM2, obesidade, sedentarismo e estresse, que predispõem à disfunção endotelial (SIMÃO et al., 2011; HANEFELD et al., 2016).

A aterosclerose é uma disfunção endotelial complexa, envolvendo muitos mecanismos fisiológicos, nos quais fatores imunológicos, metabólicos, genéticos e ambientais interagem. O endotélio vascular desempenha um papel

crucial nessa interação por meio do equilíbrio na regulação do tônus vascular (relaxamento dependente do endotélio), agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise (SADDI-ROSA et al., 2010).

A formação da placa aterosclerótica segue uma sequência de eventos em que os fatores de risco agem sobre o endotélio vascular, desencadeando uma diminuição na produção de anticoagulantes, aumento da produção de pró-coagulantes e moléculas vasoativas. Um processo inflamatório caracteriza essa resposta, sendo observado aumento da permeabilidade vascular e da aderência de leucócitos e plaquetas. Há ainda liberação de monócitos e linfócitos T, e proliferação de células musculares lisas, levando ao espessamento da parede arterial e consequente processo de remodelação do vaso para melhor irrigação distal à lesão. Essa lesão passa a apresentar uma cápsula fibrosa com núcleo de tecidos necrosados e lipídios, levando assim a lesão a estágios mais avançados. Portanto, a placa de ateroma é formada por depósitos de gordura, principalmente de colesterol, na camada íntima da artéria e que tem sua formação iniciada por injúrias no endotélio decorrentes dos fatores de risco ao qual o indivíduo está exposto (ZHONG et al., 2015).

Os depósitos de colesterol associados à proliferação celular podem se tornar grandes ao ponto de a placa projetar-se para o lúmen da artéria, reduzindo acentuadamente o fluxo sanguíneo e causando oclusão completa do vaso. A formação de núcleo necrótico resultante da morte de células propicia instabilidade à placa, até que macrófagos ativados produzam enzimas de degeneração que ataquem a capa fibrosa e a placa se torne completamente instável, podendo se romper e expor seu conteúdo ao plasma sanguíneo, gerando um coágulo e bloqueando o fluxo de sangue, causando efeitos como infarto ou acidente vascular encefálico (AVE) (PEDERSEN et al., 2016).

Com o aumento do fluxo sanguíneo ocorre maior atrito contra células endoteliais e maior formação de radicais livres de oxigênio, que possuem alto potencial oxidante. Esses radicais livres oxidam várias biomoléculas, entre elas o LDL-c. Caso seja oxidado no sangue, será metabolizado no fígado - não causando danos ao organismo. Porém, ele tem a capacidade de se infiltrar no espaço subendotelial, onde pode ser oxidado, formando um depósito de *LDL oxidado* (LDL-ox). Tal depósito é uma sinalização para os monócitos (leucócitos circulantes), que são atraídos pelo LDL-ox e se infiltram na íntima endotelial por

diapedese (ZHONG et al., 2015).

Na íntima endotelial, os monócitos maturam, tornando-se macrófagos (leucócitos teciduais), que fazem fagocitose de lípides, aumentando de tamanho e se tornando células espumosas. Assim, a parede do vaso se deforma. As células espumosas produzem a proteína quimioatratora de monócitos (MCP-1), a qual estimula que mais monócitos se infiltrem no local. Esse processo leva à diminuição da luz vascular, aumentando a velocidade do fluxo sanguíneo, o que estimula ainda mais a formação de radicais livres e LDL-ox, gerando um ciclo vicioso (ZHONG et al., 2015) (Figura 2).

Figura 2 – Esquema de iniciação do processo aterogênico com resultante redução e obstrução da luz do vaso

Fonte: Gottlieb (2006).

Em contrapartida, o HDL-c possui significativas propriedades anti-aterogênicas. Zhong et al. (2015) objetivaram estudar o efeito do HDL-c na absorção de LDL-ox de adipócitos induzidos à inflamação por estimulação de lipossacarídeo endotoxina (LPS) e o possível mecanismo de ação. Os autores observaram que o HDL-c pode aumentar a absorção de LDL-ox de adipócitos estimulados por LPS via regulação positiva de receptores ativados pelo proliferador peroxissoma Y/CD36, que pode ser um novo mecanismo anti-aterosclerótico mediado pelo HDL-c.

1.4 Hipertensão arterial sistêmica

A pressão arterial sistêmica também está intimamente relacionada à saúde do vaso sanguíneo. A manutenção da PA controlada é de extrema importância para uma perfusão adequada em todos os vasos e órgãos do corpo. A PA é controlada por diferentes mecanismos inter-relacionados - mecanismos rápidos, que controlam momento a momento e mecanismos lentos, que regulam a PA em longo prazo (MORALES OLIVAS; ESTAÑ YAGO, 2010).

O sistema nervoso central, especificamente o sistema reflexo barorreceptor, é o responsável pela regulação rápida da PA, mantendo-a dentro dos limites normais em períodos de segundos a minutos. A rapidez desse processo regulatório é obtida por meio dos mecanismos de retroalimentação pelo sistema nervoso autônomo (SNA). A maioria das fibras barorreceptoras, terminações nervosas livres e densamente ramificadas estão localizadas no arco aórtico e seio carotídeo. O principal mecanismo de ativação dos barorreceptores é a deformação mecânica das terminações neurais, decorrente da distensão da parede vascular determinada pela onda de pulso. Canais iônicos mecanossensíveis são abertos nas terminações nervosas dos receptores. A abertura destes canais pode levar a uma despolarização da membrana e ao aumento da frequência de potenciais de ação transmitidos pelas terminações nervosas. A informação se propaga por meio do nervo sinusal e do nervo depressor aórtico para o sistema nervoso central, mais especificamente para o núcleo do trato solitário (NTS) no bulbo (LOHMEIER; ILIESCU, 2015).

Quando há uma queda brusca da PA ocorre menor excitação dos neurônios relacionados ao sistema nervoso parassimpático (diminuição do tônus) e menor inibição dos neurônios relacionados ao simpático (aumento do tônus), decorrentes da menor atividade dos barorreceptores. Esse aumento do tônus simpático induz taquicardia, aumento do volume sistólico, vasoconstrição, redução da capacitância venosa com aumento do retorno venoso ao coração e tal resposta é responsável por elevar a PA aos valores basais. Da mesma forma, quando há um aumento súbito da PA, o reflexo barorreceptor induz as respostas contrárias, aumentando o tônus parassimpático, o que reduz os níveis pressóricos. Dessa forma, os barorreceptores são mecanorreceptores. A função

primordial dos barorreceptores é manter a PA estável, dentro de uma faixa estreita de variação, esteja o indivíduo em repouso ou desenvolvendo diferentes atividades comportamentais (LOHMEIER; ILIESCU, 2015).

Outro mecanismo de controle da PA é realizado pelo sistema renal. Essa regulação depende essencialmente do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). O SRAA está fortemente ativado na obesidade e pode servir como uma importante via fisiopatológica em indivíduos com estenose arterial renal (ZHANG; LERMAN, 2015). A obesidade, por si só, é capaz de aumentar a demanda funcional renal, porque um aumento da MC induz ao aumento correspondente do número de néfrons, e consequentemente do fluxo plasmático renal e da velocidade de filtração glomerular, levando a alterações da PA (NAVARRO; ARDILES, 2015). Elevações dos níveis de aldosterona por ativação do SRAA e aumento da atividade simpática promovem retenção de sódio com aumento da reabsorção tubular. O aumento da reabsorção tubular proximal e hiperfiltração glomerular podem induzir a um ciclo vicioso com alteração na hemodinâmica renal (ZHANG; LERMAN, 2015).

A renina, uma protease produzida exclusivamente pelas células justa glomerulares dos rins, hidrolisa o angiotensinogênio, um substrato de renina produzido principalmente no fígado e também no tecido adiposo, para angiotensina I, que é convertida pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA) em angiotensina II. A angiotensina II é a maior reguladora do equilíbrio hemodinâmico e da homeostase de líquidos e sódio e também participa, de forma importante, no crescimento celular e do processo de remodelamento cardiovascular - e a aldosterona, um mineralocorticoide, é secretado pela adrenal quando há uma redução do fluido de sódio circulante, o que induz à ativação do SRAA (SANJULIANI et al., 2011). A renina, o angiotensinogênio e os receptores de aldosterona estão presentes em inúmeros tecidos, como os vasos sanguíneos, o cérebro, o coração, os rins, as adrenais e os órgãos reprodutores, o que confere mais complexidade a esse sistema (MORALES OLIVAS; ESTAÑ YAGO, 2010).

O controle medicamentoso da PA pode ser realizado por meio da intervenção no SRAA. Há duas classes de medicamentos: IECA (inibidor da enzima conversora da angiotensina) e BRA (bloqueador do receptor de angiotensina). Os efeitos de ambas as classes estão relacionados à sua

capacidade anti-hipertensiva. A inibição do SRAA diminui os efeitos da angiotensina II, reduz a PA e a liberação de aldosterona, e como consequência se produz um incremento compensatório da secreção de renina para ativar de novo o sistema, visto que a atividade da renina plasmática está aumentada em pacientes tratados com IECA ou BRA (MORALES OLIVAS; ESTAÑ YAGO, 2010) (Figura 3).

Figura 3 – Esquema simplificado do sistema renina angiotensina aldosterona

Fonte: adaptado de Abdollahi et al. (2005).

1.5 Diabetes mellitus tipo 2

Além da obesidade, doença que está associada com inflamação e à patogênese da DM2 (DONATH; SHOELSON, 2011), o histórico familiar de diabetes, a HAS, baixos níveis de HDL-c e elevados níveis de triglicérides são fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. A previsão é que em 2030, 366 milhões de indivíduos serão diabéticos em todo o mundo (DE

ALMEIDA-PITITTO et al., 2015). No Brasil, no ano de 2013 esta doença já acometia 11,9 milhões de indivíduos (DE ALMEIDA-PITITTO et al., 2015).

A essência patofisiológica de desordens do DM2 consiste em um metabolismo anormal e/ou transporte de glicose defeituoso, associado com uma não adequação da secreção de insulina e/ou resistência à ação da insulina. Estas desordens induzem a hiperglicemia, e lançamento de ácidos graxos livres (FFAs) e citocinas pró-inflamatórias na circulação, comprometendo outros órgãos (CIEŚLAK; WOJTCZAK; CIEŚLAK, 2015; MADSEN et al., 2015). Elevados níveis de FFAs são reportados na toxicidade das células β pancreáticas e este efeito é amplificado por altas concentrações de glicose. A apoptose das células β associada ao aumento dos FFAs induz o estresse do retículo endoplasmático (ER) (CIEŚLAK; WOJTCZAK; CIEŚLAK, 2015). O mecanismo celular de lipotoxicidade e glicotoxicidade induz a disfunção celular e morte celular programada (CIEŚLAK; WOJTCZAK; CIEŚLAK, 2015).

Historicamente, a medida dos níveis de glicose em jejum ou após o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), o qual é um teste de estresse metabólico, tem sido usado para o diagnóstico de DM2 e para identificar pessoas com alto risco, que se encontram no estado de pré-diabetes (NATHAN, 2015). O diagnóstico da DM2 está presente quando a glicemia em jejum, estabelecida pela razão de entrada e remoção da glicose da circulação, é maior que 126 mg/dL. Os fatores que estão associados com alto risco para o desenvolvimento de DM2 incluem: idade acima de 45 anos, IMC acima de 25kg/m², sedentarismo, histórico gestacional de diabetes, HAS, dislipidemia, DCVs e histórico familiar em parentes de primeiro grau (STANDARDS, 2015).

A DM2 caracteriza-se por uma diminuição da secreção pancreática de insulina e uma diminuição da ação da insulina ou resistência à insulina nos órgãos periféricos, resultando em hiperglicemia (WENSVEEN et al., 2015). A resistência à insulina é inicialmente observada no tecido muscular, onde a concentração crescente de insulina é necessária para permitir a captação de glicose pelos miócitos (XIAO et al., 2013). A regulação da secreção de insulina é feita fundamentalmente pela glicose circulante. O aumento da glicemia causa elevação da secreção de insulina, que atua nos diferentes tecidos do organismo, facilitando a translocação de glicose para os mesmos, diminuindo a glicose circulante. Com a diminuição desta, desaparece o estímulo secretório e

consequentemente diminui a secreção do hormônio (FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014).

Durante as primeiras 8-12 horas de jejum, a disponibilidade de glicose na circulação é mantida pela hidrólise do glicogênio hepático, mecanismo conhecido como glicogenólise. O aumento da concentração de glucagon e a diminuição dos níveis de insulina facilitam esse processo e promovem o aparecimento da glicose na circulação. Em períodos mais longos de jejum, o principal mecanismo que mantém a glicemia é a gliconeogênese, processo que ocorre predominantemente no fígado, mas também nos rins, induzido pela diminuição da insulina e pelo aumento do glucagon (FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014). Assim, insulina e glucagon são potentes reguladores do metabolismo da glicose.

Fisiologicamente, após ser liberada na corrente sanguínea, a insulina se liga aos receptores de membrana, especialmente nos órgãos-alvo, como fígado, músculos e tecido adiposo, desencadeando uma cascata de sinalização que envolve a ativação de proteínas intracelulares, como os receptores de insulina (IRS1/2) e consequentemente a fosforilação do fosfatidil inositol-3 quinase (PI3K), que recruta e ativa proteínas quinases AKT e proteína quinase C atípica (aPKC). As proteínas quinases AKT e aPKC estimulam a translocação do transportador de membrana (GLUT4), o que favorece a entrada de glicose para o interior da célula (JOHNSON; MILNER; MAKOWSKI, 2013). Portanto a via de sinalização PI3K-AKT regula processos metabólicos como a captação de glicose (músculos e adipócitos), síntese de glicogênio (músculo e fígado), síntese de proteínas (músculo e fígado) e gliconeogênese (fígado) (KWON; PESSIN, 2013) (Figura 4). Assim, a glicemia se mantém constante com pequenas variações entre jejum e estado alimentado. Essa limitada faixa de variação é mantida pelo delicado balanço entre sensibilidade à insulina e sua secreção e será influenciada pelo ganho de MC (LAFONTAN, 2014).

Nos indivíduos com sobrepeso/obesidade e que são diagnosticados com DM2, resistentes à ação da insulina, esse mecanismo fisiológico sofre alterações. Com a expansão do tamanho dos adipócitos, uma variedade de células começa a exibir um estado inflamatório derivado de vários mecanismos, incluindo hipóxia, disponibilidade de ácidos não esterificados pró-inflamatórios, produção elevada de espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas. O

aumento da massa e diâmetro do adipócito pode levar ao aumento da hipóxia. Em adição, elevação nos níveis circulantes de ácidos graxos saturados presente na obesidade ativa a sinalização do receptor *toll-like* (TLR) ou mediadores lipídicos bioativos tais como diacilglicerídeo (DAG), o qual eleva o estresse celular. Adicionalmente, citocinas inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), são secretadas no adipócito obeso, propagando a resposta imune. A elevação das concentrações de TNF- α reduz a atividade da proteína quinase monofosfato (AMPK), via aumento da atividade da proteína fosfatase 2C. A redução da atividade da AMPK resulta em diminuição do consumo de glicose nas células musculares e redução da oxidação dos FFAs na mitocôndria (CIEŚLAK; WOJTCZAK; CIEŚLAK, 2015).

O metabolismo energético acelerado em face de disponibilidade de nutrientes (glicose e ácido graxo saturado) pode aumentar a produção de ROS. O estresse inflamatório induzido por hipóxia, FFAs, glicose, ROS e citocinas inflamatórias resulta na transcrição de mais citocinas e enzimas, via ativação de fatores de transcrição, tais como fator regulatório de interferência 3 (IRF-3), fator nuclear kappa B (NFkB), hipóxia induzida por fator 1 alfa (HIF-1) e ativador de proteína 1 (AP-1). Juntos, tais moléculas ativam a sinalização de proteínas inflamatórias *c-jun N-terminal kinase* (JNK) e *Ikappa kinase* (IKK), prevenindo a ativação PI3K por fosforilação IRS e inibição dos resíduos serina. Portanto, há prejuízo na translocação do GLUT4 para a membrana, com elevação dos níveis circulantes de glicose (Figura 5) (LAFONTAN, 2014).

Figura 4 – Sinalização da ação da insulina na captação de glicose pelas células em adipócito responsivo

Fonte: Johnson et al. (2013).

Figura 5 – Sinalização da ação da insulina na captação de glicose pelas células em adipócito inflamado e resistente à insulina

Fonte: Johnson et al. (2013).

Em longo prazo, o DM2 conduz a complicações macrovasculares,

incluindo aterosclerose e amputações e complicações microvasculares, incluindo retinopatia, nefropatia e neuropatia (DONATH; SHOELSON, 2011). A ativação bem caracterizada dos aspectos da aterosclerose associada ao tráfico de monócitos induz a infiltração de macrófagos nos vasos sanguíneos, com subsequente oxidação de lipoproteínas, resultando em resposta pró-inflamatória envolvida na formação de células espumosas e expansão de placas ateroscleróticas, processo caracterizado anteriormente.

1.6 Mediadores inflamatórios e anti-inflamatórios nos adipócitos

O tecido adiposo, órgão endócrino ativo, é composto por adipócitos, pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais, leucócitos, monócitos e macrófagos residentes que secretam centenas de hormônios e citocinas (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015; BLUHER; MANTZOROS, 2015; BAI; SUN, 2015). Adicionalmente, o tecido adiposo é um importante órgão termorregulador e protetor mecânico dos órgãos, classificado em tecido adiposo visceral e subcutâneo. Com o aumento da MC em decorrência do consumo energético excessivo, predisposição genética e estilo de vida sedentário, a disfunção e o aumento do tecido adiposo podem se instalar e determinar o risco individual de desenvolver comorbidades metabólicas e cardiovasculares (BLUHER; MANTZOROS, 2015; ALI et al., 2013).

A complexidade do processo inflamatório dos adipócitos envolve potentes moléculas sinalizadoras, incluindo adipocinas, lipocinas e mediadores inflamatórios que podem provocar efeitos locais e sistêmicos (JOHNSON; MILNER; MAKOWSKI, 2013), e que no quadro de DM2 se encontram em desequilíbrio (Figura 6). Citocinas são definidas como proteínas solúveis sintetizadas por células imunes que mediam a comunicação intracelular por transmitirem informações às células alvo via interações com receptores específicos (WENSVEEN et al., 2015). No entanto, não está claro se adipocinas causam ou refletem acúmulo de gordura visceral (BLUHER; MANTZOROS, 2015).

Figura 6 – Desequilíbrio na função de células β

Fonte: Ciésłak et al. (2015).

Há diversas quimiocinas e citocinas que possuem efeitos importantes nos processos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios de células imunes, incluindo $\text{TNF-}\alpha$, interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), MCP-1, leptina, adiponectina e interleucina 10 (IL-10) (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015), sendo estas moléculas inflamatórias comumente discutidas e associadas com a obesidade (MARTÍN-CORDERO et al., 2011) - elas serão descritas a seguir.

1.6.1 $\text{TNF-}\alpha$

Com a progressão da obesidade e expansão do tecido adiposo, por meio de hipertrofia (aumento do tamanho do adipócito) e adipogênese (diferenciação dos adipócitos), há um acúmulo de triglicerídeos em grande escala, enquanto os pré-adipócitos são diferenciados em adipócitos maduros. Quimiocinas tornam-se disponíveis, tais como a MCP1, a qual recruta monócitos que polarizam macrófagos M1 e aumentam a produção de $\text{TNF-}\alpha$ e IL-6 (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015). E ainda há elevação dos níveis de ácidos graxos não essenciais (NEFA), acilcarnitinas e liberação de ROS, que contribuem para o microambiente inflamatório.

Macrófagos M2, que aumentam a produção de citocina anti-inflamatória,

como a IL-10, são menores e tendem a ser mais sensíveis (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015), estando dispersos no adipócito e envolvidos no remodelamento e reparo do tecido, enquanto o macrófago M1 aglomera em forma de coroa e é ativado por agentes como citocinas, infecções ou ácido graxo saturado (WENSVEEN et al., 2015) (Figura 7). A localização dos adipócitos é altamente relevante para a resposta inflamatória, estando o depósito visceral mais suscetível à inflamação do que o tecido adiposo subcutâneo. A obesidade provoca uma mudança no tecido adiposo do subtipo M2 para o M1, com elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias que induzem resistência à insulina (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015).

Figura 7 – Caracterização dos adipócitos nas condições saudável e na obesidade

Fonte: Johnson et al. (2013).

O TNF- α é uma citocina importante na regulação e função de células imunes e pode promover apoptose, estimular outras citocinas e atuar como quimioatratante de macrófagos e neutrófilos. Portanto, a expressão excessiva desta citocina induz à inflamação crônica (CROASDELL et al., 2015). Os macrófagos são a maior fonte de TNF- α e o aumento dos níveis desta citocina pró-inflamatória na obesidade se deve ao aumento da infiltração de macrófagos

no tecido adiposo (RINGEIS et al., 2015). O mecanismo de ação do TNF- α no tecido adiposo é autócrino via cascata de sinalização da insulina. O TNF- α induz a fosforilação do IRS-1 e assim previne a interação da insulina com seu receptor. Portanto, o aumento da concentração de TNF- α no tecido adiposo pode bloquear a sinalização de insulina e ainda reduzir a oxidação dos ácidos graxos nos hepatócitos e músculo esquelético por meio da repressão da proteína AMPK (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015).

1.6.2 IL-6 e PCR

A IL-6 e a PCR são marcadores inflamatórios ativados por sinalização da cascata serina-quinase e estão associados com o aumento do risco cardiovascular (MÖLLER et al., 2015). No entanto, a literatura reporta que a IL-6 atua nos processos pró-inflamatório e anti-inflamatório (CIEŚLAK; WOJTCZAK; CIEŚLAK, 2015; KWON; PESSIN, 2013), e que a resposta celular à IL-6 depende do estado metabólico celular, dos sítios específicos de expressão que são integrados com outras adipocinas/citocinas, bem como a combinação de estímulos externos (MARTÍN-CORDERO et al., 2011; KWON; PESSIN, 2013).

O efeito paradoxo do aumento da concentração de IL-6 (a curto e longo prazo) pode induzir a uma elevação da sensibilidade da insulina nos tecidos ou a uma resistência à ação da insulina, respectivamente. O aumento aleatório das concentrações de IL-6 não induz ao aumento da expressão do supressor da citocina 3 (SOCS3). Contrariamente, o aumento crônico das concentrações de IL-6, o qual ocorre no DM2 e na obesidade, induz a um permanente aumento da expressão de SOCS3 (SARVAS; KHAPER; LEES, 2013). Em pacientes com DM2, o aumento de IL-6 no sangue coexiste com o aumento da glicose, sendo também utilizado como marcador de resistência à insulina (SARVAS; KHAPER; LEES, 2013).

O aumento da IL-6 na obesidade decorre da liberação pelo tecido adiposo visceral na circulação porta hepática (STELZER et al., 2012), que também induz a liberação de proteínas de fase aguda, como a PCR (MARTÍN-CORDERO et al., 2011). A IL-6 também mostrou inibir a fosforilação da enzima óxido nítrico sintase (ENOS) e a regulação dependente de óxido nítrico do tônus

vascular, podendo ter um efeito aterogênico direto (STELZER et al., 2012). Além disso, foi demonstrado por Ottobelli Chielle et al. (2016) que a IL-6 tem uma associação positiva com IMC, níveis plasmáticos de glicose, insulina e modelo de avaliação da homeostase (HOMA) e uma associação negativa com sensibilidade à insulina. A concentração aumentada de IL-6 na obesidade está associada com redução da expressão do IRS1 e GLUT4 na musculatura e no fígado. Estas alterações induzem a resistência à insulina (IR) e estimulam a produção de PCR.

Já a PCR, proteína de fase aguda, que também pode sofrer alterações durante processos inflamatórios crônicos, é secretada principalmente pelos hepatócitos (AGUIAR et al., 2013) e sua síntese é regulada por várias citocinas, predominantemente a IL-6 (TSURIYA et al., 2011). As concentrações séricas da PCR divergem em condições fisiológicas e em processos inflamatórios, sendo, portanto, considerada um importante biomarcador inflamatório, estando aumentada em sujeitos com baixo grau crônico de inflamação, incluindo hipertensão, obesidade, resistência à insulina e DM2 sem aparente doença da artéria coronária (TSURIYA et al., 2011). Em concentrações elevadas, a PCR favorece o estado pró-inflamatório, atuando na redução da enzima ENOS e consequentemente menor liberação de óxido nítrico (ON). Adicionalmente, a PCR atua na liberação de endotelina, que facilita a entrada de LDL-c no macrófago por meio das moléculas de MCP1, induzindo a agregação plaquetária e proliferação de placas ateroscleróticas (SILVA; PAIS DE LACERDA, 2012; TEIXEIRA et al., 2014).

Assim, a PCR não é apenas um marcador inflamatório de aterosclerose e eventos coronarianos, mas também um mediador de doença em função de sua contribuição na formação da lesão, na ruptura da placa e nos mecanismos de trombose coronariana, e é responsável por amplificar a resposta imune (TEIXEIRA et al., 2014). O exame de PCR tem alta sensibilidade para predição de risco cardiovascular (Figura 8).

Figura 8 – Sensibilidade da PCR para risco cardiovascular

Fonte: Google.

Dauriz et al. (2016) observaram em indivíduos recentemente diagnosticados com DM2 uma relação inversa entre PCR e sensibilidade à insulina, mas não encontraram relação com a função das células β pancreáticas. Os autores concluíram que a IL-6 pode atuar como modulador positivo da secreção de insulina dependente de glicose, mas que TNF- α e PCR não foram significativamente associados com qualquer componente da função das células β pancreáticas.

1.6.3 MCP-1

A resposta inflamatória imune no tecido adiposo é o maior mecanismo de mediação da IR tanto em animais como em humanos, e a dinâmica de mudanças na composição das células imunes no tecido adiposo regula a resposta inflamatória (KWON; PESSIN, 2013). MCP são proteínas quimioatratantes de macrófagos e a superexpressão de MCP-1 no tecido adiposo causa recrutamento de macrófagos e IR, enquanto a diminuição atenua a inflamação por recrutar menor número de macrófagos (BAI; SUN, 2015). Dessa forma, o MCP-1 provoca acúmulo de monócitos nos adiposos, o que acelera ainda mais o processo inflamatório (KLEIN-ESPINOLA et al., 2011).

1.6.4 Leptina

A leptina, secretada não somente pelo tecido adiposo, mas também por

outros tecidos como de músculos, ovários, rins e estômago, foi identificada pela primeira vez em 1994 (ZHANG et al., 1994). É um peptídeo composto por 167 aminoácidos codificado pelo gene *ob* localizado no cromossomo 7 (MÜNZBERG; MORRISON, 2015). Em ratos, a deficiência de leptina é provocada pela recessividade *ob/ob*, induzindo a hiperfagia (consumo alimentar excessivo) e redução do dispêndio energético. Em humanos, a deficiência congênita (*ob/ob*) está associada com obesidade grave, intolerância à glicose e resistência insulínica (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015).

Este hormônio atua no hipotálamo como um sinal aferente em um ciclo de retroalimentação negativa que regula a ingestão de alimentos para manutenção da homeostase e controle do tecido adiposo (FRIEDMAN; MANTZOROS, 2015; LAFONTAN, 2013). Em condições fisiológicas, a leptina secretada pelos adipócitos age no hipotálamo, produzindo peptídeos orexígenos e anorexígenos, promovendo equilíbrio entre o consumo alimentar e dispêndio energético. Já na condição de resistência à leptina, há a liberação de agentes que contribuem para a diminuição da ação da leptina no hipotálamo, o que desequilibra a relação do consumo alimentar e dispêndio energético (Figura 9).

Figura 9 – Sinalização da leptina na condição normal e resistente à leptina

Fonte: St-Pierre; Tremblay (2012).

A região núcleo hipotalâmico ventromedial (VMH) e núcleo arqueado

(ARC) têm papel central na regulação da homeostase energética. O prejuízo na função VMH foi associado com aumento da ingestão alimentar, obesidade mórbida e resistência insulínica, enquanto danos nas estruturas mais laterais do hipotálamo foram associadas com anorexia e adipsia. Já o ARC pode estimular a produção do hormônio α -melanócito, peptídeo que cliva a proteína proopiomelanocortina (POMC). Esta proteína atua nos receptores tipo 3 e 4 da melanocortina (MC3/4), existentes em vários núcleos hipotalâmicos, induzindo a redução do consumo alimentar e dispêndio energético similar à ação da leptina (PAN; GUO; SU, 2014).

Assim, os níveis circulantes de leptina no plasma refletem o grau de adiposidade e têm efeito central na regulação do comportamento alimentar e dispêndio energético, ativando receptores hipotalâmicos de leptina (LEPRs) (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015; PAN; GUO; SU, 2014). Galletti et al. (2012), por exemplo, demonstraram que a hiperleptinemia está associada com HAS, inflamação sistêmica e resistência à insulina em homens com sobrepeso, mas não em homens com peso normal. Em adição, a leptina possui influência na função reprodutora, puberdade, homeostase óssea e função imune (BLUHER; MANTZOROS, 2015; PAN; GUO; SU, 2014).

Seis isoformas do LEPR (ObRa-ObRf) são geradas por *splicings* alternativos. Notavelmente, o ObRb é o mediador dos efeitos da leptina sobre a homeostase energética, uma vez que a deficiência neste receptor resulta em pronunciada hiperorexia e obesidade mórbida em animais (PAN; GUO; SU, 2014). Estas isoformas possuem receptores transmembranas que se ligam à quinase janus 2 (JAK2), que irá fosforilar três resíduos tirosina (Tyr985, Try1077, Try1138), que são os responsáveis pelos principais efeitos da leptina na homeostase energética e outras funções neuroendócrinas. A fosforilação do Try985 ativa a sinalização da AMPK, que atua sobre o feedback negativo da leptina, inibindo a ativação do caminho JAK2/STAT3. A fosforilação do Try1077 ativa a transcrição 5 (STAT-5), que possui efeitos na reprodução. E a fosforilação do resíduo Try1138 ativa o STAT-3, que pode ser usado como indicativo de mudanças na sensibilidade da leptina, e o estado fisiológico de resistência à leptina é diminuído por ativação do STAT-3 (MÜNZBERG; MORRISON, 2015).

Uma vez fosforilado o STAT-3 homodimeriza e se transloca para o ARC no hipotálamo, onde aumenta a expressão e excitabilidade de POMC, que será

subsequentemente processada a α -melanócito, promovendo dispêndio energético e redução da MC. Além disso, a fosforilação do STAT-3 inibe o peptídeo agouti-relacionados (AgRP) e neuropeptídeo Y (NPY), o qual causa diminuição do apetite e aumento do dispêndio energético (PAN; GUO; SU, 2014). Por outra via de sinalização, a ativação do JAK2 fosforila o IRS e PI3K e também envolve a ativação da via de rapamicina em mamíferos (mTOR) (Figura 10). Dessa forma, quando ocorre resistência à leptina, há aumento da expressão de citocina sinalizadora (SOCS3) que inibe a sinalização do receptor de leptina, e consequentemente inibe a estimulação da leptina na rota JAK-STAT (MÜNZBERG; MORRISON, 2015).

Figura 10 – Vias de Sinalização da Leptina

Fonte: Munzberg et al. (2015).

A leptina possui mecanismo de ação similar à insulina e foi considerada como um potencial tratamento para reduzir a hiperglicemia em ratos diabéticos tipo 1 (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015). Além disso, a leptina melhora a sensibilidade à insulina por meio da ativação da AMPK, contribuindo para o aumento de vias catabólicas (oxidação de FFAs e transporte de glicose) (MÜNZBERG; MORRISON, 2015) e consequentemente redução do acúmulo ectópico de lipídios na musculatura esquelética e fígado (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015). Já o estado patológico da obesidade, DM2 e inflamação tem sido

associado com o desenvolvimento de resistência periférica à leptina (SAINZ et al., 2015).

No entanto, o mecanismo que induz a resistência à leptina é pouco claro e o conceito carece de definição. O termo resistência à leptina é comumente usado para definir o estado de hiperleptinemia e/ou uma diminuição da responsividade da ação da leptina exógena (ST-PIERRE; TREMBLAY, 2012; RAJENDRAN et al., 2012). Adicionalmente, são múltiplos fatores que podem contribuir para a resistência à leptina, incluindo inflamação ou processo de estresse oxidativo e o tipo de dieta (SAINZ et al., 2015). A circulação aumentada de FFAs atua como supressor da secreção da leptina, o que pode estar associado com hipossensibilidade ao alimento causado pelos níveis elevados de FFAs no sangue (PAN; GUO; SU, 2014).

A leptina exerce importantes ações periféricas no tecido adiposo, fígado e musculatura esquelética, tendo um papel chave na homeostase dos lipídios e carboidratos (SAINZ et al., 2015). Além disso, altos níveis de leptina circulante em obesos podem induzir a modificações da absorção de nutrientes, contribuindo ainda mais para o ganho de MC (SAINZ et al., 2015). Portanto, a resistência à leptina influencia processos patológicos de outras doenças, como as DCVs, osteoporose, inflamação sistêmica e depressão (PAN; GUO; SU, 2014).

Os possíveis mecanismos metabólicos que explicam a resistência à leptina incluem: deficiência no transportador da leptina na barreira hematoencefálica, atenuação da sinalização da leptina, deficiência e variações dos genes LEP e LEPR, estresse no retículo endoplasmático, inflamação e excessiva disponibilidade de metais pesados, como o zinco (ST-PIERRE; TREMBLAY, 2012; PAN; GUO; SU, 2014). É provável que indivíduos obesos apresentem concentrações periféricas elevadas de leptina circulante, mas baixas concentrações no fluido cerebrospinal, sugerindo defeitos no transporte de leptina na barreira hematoencefálica. Esse processo é regulado pelas isoformas ObRa e ObRe, que possuem funções contrárias, mas que em condições normais estão em equilíbrio. O ObRa favorece o transporte na barreira hematoencefálica enquanto o ObRe inibe a função do ObRa (PAN; GUO; SU, 2014).

O mecanismo molecular que atenua a sinalização de leptina inclui a

supressão de SOCS3 no citoplasma e a supressão da proteína tirosina fosfatase-1b (PTP1B) no retículo endoplasmático. A SOCS3 é uma proteína que inibe o apetite e induz aumento do dispêndio energético por mediar a fosforilação do STAT-3 e aumentar a expressão POMC, bem como inibir a atividade do NPY e AgRP. Já a PTP1B atua em regiões de neurônios que regulam o dispêndio energético, mas não o consumo alimentar. A expressão de PTP1B é aumentada proveniente de uma alimentação rica em gorduras (PAN; GUO; SU, 2014). A inibição da via de sinalização JAK2/STAT-3 contribui para a resistência à leptina, sendo considerado o principal mecanismo de resistência à leptina derivado de reações inflamatórias (PAN; GUO; SU, 2014).

1.6.5 Adiponectina

Entre as diversas citocinas secretadas pelo tecido adiposo, a mais abundante é a adiponectina. A adiponectina é um hormônio secretado primariamente pelos adipócitos maduros e a concentração é significativamente maior em indivíduos saudáveis com MC normal. Baixos níveis séricos de adiponectina contribuem para a patofisiologia da SM e DAC (STOJANOVIĆ et al., 2015). Em condições fisiológicas, este hormônio tem um papel protetor na manutenção da sensibilidade à insulina, papel anti-inflamatório responsivo a numerosas citocinas e papel vasculoprotetor nas células musculares dos vasos sanguíneos (STOJANOVIĆ et al., 2015). A adiponectina possui efeitos primários na sensibilidade à insulina na musculatura esquelética e fígado, por meio da inibição da síntese de lipídios e gliconeogênese, manutenção da glicose, triglicérides e FFAs no sangue (STOJANOVIĆ et al., 2015).

Stojanovic et al. (2015) demonstraram em 100 pacientes (50 homens e 50 mulheres) com SM e/ou DAC com diferentes graus de RI e em saudáveis normoglicêmicos com idades entre 40-75 anos que o nível de adiponectina é inversamente correlacionado com a idade, sendo maior em mulheres. Adicionalmente, os níveis de adiponectina correlacionaram-se negativamente com a CC e parâmetros de RI. Nos pacientes com MC normal houve uma correlação negativa com insulina, índice HOMA e TOTG, enquanto nos pacientes obesos não houve correlação. Os autores destacaram que pessoas com MC normal, mas com uma quantidade aumentada de tecido adiposo visceral, têm

maior risco de desenvolver SM e DAC. Por outro lado, obesos, mas metabolicamente saudáveis, podem ter aumento da sensibilidade à insulina, e assim um efeito protetor das vias de sinalização da adiponectina e insulina. Desta forma, tendo em mente que as mudanças na concentração sérica deste hormônio refletem os estágios iniciais de desenvolvimento de RI e pré-diabetes induzindo a progressão e aceleração de lesões ateroscleróticas, a adiponectina pode ser um marcador clínico significativo e independente de SM e DAC (OLIVEIRA; FRANÇA; PIEGAS, 2013).

A hipertrofia e a diferenciação dos adipócitos induzidas pela obesidade acarretam um estado de hipersecreção de adipocinas pró-inflamatórias e pró-diabéticas concomitantemente com a redução da produção de adipocinas protetoras da inflamação (LAFONTAN, 2014). Na Tabela 3 encontram-se a concentração e os efeitos destas principais citocinas na obesidade.

Tabela 3 – Principais citocinas que influenciam na resposta inflamatória da obesidade

Adipocinas	Comportamento na Obesidade	Efeitos
TNF- α	Aumentado	↑ Produção de citocinas ↑ Lipólise ↓ Captação de glicose (↓ GLUT 4) Resistência insulínica Propriedades Aterogênicas
IL-6	Aumentado	Obesidade ↑ Lipólise ↑ Resistência insulínica Proteína hepática de fase aguda (PCR)
PCR	Aumentado	Inversamente proporcional à adiponectina
MCP-1	Aumentado	Proteína quimioatrativa de monócitos e macrófagos Infiltração de macrófagos ↓ Captação de glicose Resistência insulínica Propriedades aterogênicas

continua

Adipocinas	Comportamento na Obesidade	Efeitos
Leptina	Aumentado	Níveis proporcionais à adiposidade ↑ Produção de citocinas ↑ Adesão e fagocitose de macrófagos
Adiponectina	Diminuído	Ação anti-inflamatória ↑ Sensibilidade à insulina Favorece a oxidação dos AGL Atenua a progressão de aterosclerose

Fator de necrose tumoral (*TNF-α*); Interleucina-6 (*IL-6*); Proteína C-reativa (*PCR*); Proteína quimioatratadora de macrófagos (*MCP-1*).

Fonte: Adaptado de Leite et al. (2009).

1.7 Variabilidade da frequência cardíaca e doenças cardiovasculares

A SM é um fator de risco para as DCVs (RODRÍGUEZ-ORTIZ et al., 2016; SPERLING et al., 2015), sendo a obesidade o componente mais prevalente e que pode alterar o comportamento da função autonômica cardiovascular. Em pacientes com SM, o risco de sofrer infarto agudo do miocárdio ou AVE é de duas a três vezes maiores do que em pacientes sem SM (KLEIN-ESPINOLA et al., 2011). Adicionalmente, a disfunção noradrenérgica, incluindo a ativação excessiva do sistema nervoso simpático (SNS), é atualmente reconhecida como uma característica da obesidade e está associada com desregulação da função autonômica (WINDHAM et al., 2012). Em estudo realizado com 80 indivíduos obesos mórbidos ($IMC > 50\text{kg/m}^2$) foi observada uma redução da atividade parassimpática quando comparada a controles não obesos (SANT ANNA JUNIOR et al., 2015). Esta redução da atividade parassimpática somada aos demais componentes da SM determinam risco cardiovascular elevado.

A redução do tônus vagal tem se mostrado estar associada com uma vasta gama de fatores de risco para DCVs e AVE (THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010). Em adição, Rivera et al. (2016) evidenciaram que a DM, outro fator de risco para as DCVs, está associada à maior rigidez cardiovascular produzida pela menor variabilidade dos intervalos inter-batimentos em três diferentes situações: na posição supina, de pé e controlando a respiração. Os

autores compararam 75 indivíduos divididos em três grupos (saudáveis, $n = 30$; diagnóstico recente de DM, $n = 30$; diagnóstico longo de DM, $n = 15$). Houve menor balanço simpático e parassimpático nos indivíduos com DM comparado ao grupo controle. Jarczok et al. (2013) também reportaram que altos níveis de glicose no sangue estão correlacionados com aumento da prevalência de fatores de risco cardiovasculares e aumento da PA, e que o tônus vagal medido pelos índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi negativamente correlacionado com triglicérides, CC, PAS, PAD e positivamente correlacionado com HDL-c. Assim, a VFC torna-se uma ferramenta útil para avaliação e prognóstico das DCVs. Kurajoh et al. (2015) compararam 200 indivíduos divididos em dois grupos (diabetes e sem diabetes) e verificaram que a disfunção autonômica cardíaca em pacientes com DM está associada com obesidade visceral e hiperleptinemia.

A VFC é uma medida não invasiva da autonomia do sistema cardiovascular e da interação entre SNS e SNP e pode ser determinada durante registros eletrocardiográficos de curta ou longa duração (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY et al., 1996; BIANCHIM et al., 2016). O ritmo cardíaco é controlado pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA), dividido em SNS e SNP, que exercem controle momento a momento sobre a contratilidade miocárdica e possuem respostas contrárias frente aos diferentes estímulos impostos ao organismo. O SNS por meio da liberação de noradrenalina aumenta a permeabilidade da membrana da célula do nódulo sinoatrial, o que favorece o desencadeamento de novos potenciais de ação, acelerando os batimentos cardíacos. Já o SNP por meio do neurotransmissor acetilcolina reduz a permeabilidade da membrana das células do nódulo sinoatrial, fazendo com que leve mais tempo para que a célula retorne ao seu potencial de repouso e desencadeie um novo potencial de ação, reduzindo a frequência cardíaca (FC). A FC diminui quando há um predomínio vagal e aumenta quando a entrada simpática no nó sinoatrial é predominante. Portanto, os intervalos entre os batimentos não são constantes, sendo caracterizados por oscilações em torno de 10% ao redor do valor médio. Tais oscilações não são causais, e sim o efeito da ação do SNA no controle do ritmo cardíaco (TALE; SONTAKKE, 2011).

A condução dos potenciais de ação por meio do miocárdio durante o ciclo cardíaco produz correntes elétricas, que podem ser determinadas por meio do

eletrocardiograma (Figura 11), que é considerado o método padrão-ouro para o diagnóstico não invasivo das arritmias e distúrbios de condução, além de ser muito importante nos quadros isquêmicos coronarianos, constituindo-se um marcador de DCVs (DONG, 2016). Fibras simpáticas se distribuem por todo o miocárdio e as parassimpáticas inervam o nó sinoatrial, o miocárdio atrial e o nó atrioventricular. O registro do potencial elétrico que se inicia pela despolarização do átrio direito corresponde à onda P. O complexo QRS corresponde à despolarização ventricular e por fim a onda T representa a repolarização dos ventrículos e precede o relaxamento ventricular (DONG, 2016).

Figura 11 – Exemplificação de registro eletrocardiográfico

Fonte: Dong (2016).

A análise da VFC decompõe as oscilações de cada intervalo RR (ms) de batimentos sinusais sucessivos que são registrados em um determinado intervalo de tempo. Essa variabilidade dos batimentos cardíacos permite fazer inferências sobre a saúde cardiovascular dos indivíduos. Uma alta VFC é considerada como fator protetor para a saúde e uma baixa VFC é um fator de risco (RIVERA et al., 2016). Estudos prévios já demonstraram que uma baixa VFC está associada a níveis pressóricos mais elevados (JOYNER et al., 2016), risco de infarto e/ou AVE (BRÄMER et al., 2014), neuropatia diabética (TALE; SONTAKKE, 2011), função pulmonar comprometida (BIANCHIM et al., 2016) e pode interferir no desempenho de atletas (DONG, 2016).

Entre os diversos métodos lineares e não lineares de análise da VFC, destaca-se o método do domínio da frequência que decompõe o registro eletrocardiográfico em bandas de muito baixa, baixa e alta frequência, descritas a seguir:

- a) VLF – componente de muito baixa frequência (*Very Low Frequency*), com variação de 0 a 0,04 Hz, índice que pode estar relacionado ao SRAA, regulação da temperatura corporal termorregulação e ao tônus vasomotor periférico;
- b) LF – componente de baixa frequência (*Low Frequency*), com variação de 0,04 a 0,15 Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;
- c) HF – componente de alta frequência (*High Frequency*), com variação de 0,15 a 0,4 Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador de atuação da atividade parassimpática sobre o coração.

As medidas de VLF, LF e HF são usualmente feitas em valores absolutos de poder (ms^2), mas LF e HF podem também serem medidas em unidades normalizadas (nu), as quais representam o valor relativo de cada componente em proporção ao total mínimo do VLF. A representação do LF e HF em unidades normalizadas enfatiza o comportamento equilibrado dessas bandas do SNA (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY et al., 1996). Deste modo, ao compararmos uma situação em repouso e na manobra de *tilt test*, por exemplo, o poder absoluto do componente LF reduz ligeiramente durante a manobra, enquanto que as unidades normalizadas de LF aumentam substancialmente. O gráfico de setores mostra a contribuição relativa dos dois componentes (Figura 12).

Figura 12 – Análise espectral da VFC em um indivíduo saudável e durante *tilt test* em 90°

Fonte: European Society of Cardiology (1996).

A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre o componente simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração (TALE; SONTAKKE, 2011).

Chang et al. (2010) investigaram as alterações da função autonômica cardíaca e RI com a presença de anormalidades metabólicas. Um total de 1298 indivíduos foram classificados com nenhuma ($n = 539$), uma ($n = 378$), duas ($n = 218$) e três ou mais anormalidades metabólicas ($n = 154$). Os autores observaram que os indivíduos com uma ou mais anormalidade possuíam menor intervalo RR e razão expiração/inspiração comparado aos sujeitos sem anormalidade e os indivíduos com mais de três anormalidades possuíam maior razão LF/HF. A resistência à insulina também foi superior no grupo com duas anormalidades ou mais comparado ao grupo sem nenhuma anormalidade. Já o grupo com uma anormalidade metabólica não diferiu do grupo sem nenhuma anormalidade. Nesse sentido, a alteração da função autonômica cardíaca parece preceder à RI no diagnóstico precoce da SM.

Na tentativa de estabelecimento de valores de referência dos índices de VFC, Sammito et al. (2016) realizaram um estudo com 695 indivíduos estratificados em quatro grupos de acordo com a idade (20-30; 30-40; 40;50; 50-60). Os autores obtiveram os sinais de VFC por meio do ECG de 24 horas. Os índices de VFC sofreram influência da idade e sexo.

1.8 Variantes genéticas

A variação interindividual para o risco de SM é devida provavelmente à interação entre fatores ambientais e genéticos. A variabilidade genética possui especial importância nos fatores de risco para SM e pode ajudar a explicar porque estes fatores que compõem esta síndrome co-ocorrem dentro de um mesmo indivíduo mais frequentemente do que seria esperado ao acaso (POVEL et al., 2011; ORNELLAS et al., 2016).

Variações genéticas de nucleotídeo único (SNPs) têm sido amplamente investigadas e associadas a diversas comorbidades e doenças como um importante pré-requisito para estratégias de prevenção e manejo destas condições. Os SNPs consistem na troca de um único nucleotídeo na sequência do DNA. Diferenças herdadas na sequência do DNA contribuem para a variação

fenotípica entre os indivíduos, influenciando as características bioquímicas, propensão ao desenvolvimento de doenças e respostas frente aos estímulos ambientais (KONG et al., 2014).

O dogma Central da Biologia Molecular trata da transferência sequencial de informação e uma das vias abordadas é a transferência de informação DNA-RNA-proteína (CRICK, 1970). Desta forma, os SNPs que ocorrem no DNA podem influenciar a forma e a função de proteínas cruciais para manutenção do funcionamento do organismo. Os SNPs podem ocorrer nas sequências codificadoras dos genes, nas sequências não codificadoras ou em regiões intergênicas. Os SNPs contemplados nesta tese estão descritos a seguir.

1.8.1 SNP rs5186 do gene AGRT1

O SRAA é o sistema central no controle da pressão sanguínea e o alvo de muitos tipos de drogas anti-hipertensivas, incluindo fármacos que inibem a ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da renina e antagonistas do receptor de aldosterona (MORALES OLIVAS; ESTAÑ YAGO, 2010). A PA é regulada por uma variedade de mecanismos e possui influência genética associada a fatores ambientais. Os genes do SRAA são os principais influenciadores da pressão sanguínea (SHAHIN, 2014). Eles estão envolvidos no processo de transformação do angiotensinogênio em angiotensina II como o gene AGT, o gene REN, o gene da ECA e o gene do receptor tipo I da angiotensina II (AGTR1). As variações genéticas dos distintos componentes do SRAA podem estar associadas com o desenvolvimento da HAS e enfermidade cardiovascular. A variação genética A1166C do AGTR1, objeto de estudo da presente tese, será descrita a seguir.

A troca do nucleotídeo adenina por citosina na posição 1166 configura um SNP na região intrônica do gene AGTR1, que está localizado no braço longo do cromossomo 3 (Figura 13). É composto de cinco éxons e quatro íntrons e uma extensão de mais de 55kb.

Figura 13 – Exemplificação do SNP A1166C do gene AGTR1

Fonte: adaptado de Mishra et al. (2015).

Esta variação genética não está associada com uma mudança na sequência do receptor do aminoácido ou a parâmetros de ligação. Entretanto, o alelo C atenua o micro RNA-155, induzindo aumento da densidade do AGTR1 (SHAHIN, 2014). Alguns pesquisadores reportaram associação entre esta variação genética e hipertensão essencial (CHANDRA et al., 2014; MEHRI et al., 2012), enquanto outros não encontraram tal associação (SHAHIN, 2014; ZHANG; LI; QIAO, 2015).

Liu et al. (2015) por exemplo, realizaram uma metanálise envolvendo 56 estudos com um total de 28.952 indivíduos. Os autores observaram que o alelo C está associado com níveis mais elevados de PA em caucasianos e asiáticos. Bayrarmoglu et al. (2015) também encontraram associação do alelo C com hipertensão. Participaram deste estudo 250 indivíduos turcos divididos em dois grupos (hipertensos, n = 142 e controles, n = 108). A frequência de ocorrência do alelo C foi significativamente maior entre os pacientes com hipertensão (13,4%) comparada ao grupo controle (3,7%).

Morardi et al. (2015) objetivaram associar o SNP A1166C com o risco de DM e neuropatia diabética e a influência das variantes do SNP em parâmetros bioquímicos em indivíduos com DM e neuropatia (n = 135) e em indivíduos saudáveis (n = 98). Os autores não encontraram qualquer associação com DM e neuropatia considerando as variantes do SNP, porém foi observado que indivíduos com genótipo CC têm maiores níveis de pressão sanguínea e creatinina sérica comparado a indivíduos com genótipo AA.

Zhang; Li; Qiao (2015) também realizaram uma metanálise com o intuito de verificar a associação deste SNP com infarto. Um total de cinco artigos totalizando 986 indivíduos de etnia caucasiana e asiática foram incluídos. Os autores não encontraram associação deste SNP com maior chance de sofrer infarto. Já Shahin et al. (2014) investigaram se esta variação genética estaria associada com hipertensão e CC mais elevada em homens. Participaram deste estudo 210 homens divididos em dois grupos (hipertensos, n = 108 e não hipertensos, n = 102). Os autores observaram que a frequência do alelo C nos indivíduos hipertensos não diferia dos indivíduos controle. Entretanto foi encontrada associação do alelo C com o histórico familiar de hipertensão. Além disso, os autores reportaram que homens com a variante C possuem maior CC independente dos níveis de PA. Mishra et al. (2015) analisaram a variação A1166C com disfunção ventricular esquerda. Participaram deste estudo 950 indivíduos divididos em dois grupos (pacientes com DCV, n = 720 e controle, n = 230). Os autores observaram que esta variação está significativamente associada com redução da fração de ejeção ventricular esquerda e que indivíduos com genótipos CC e AC estão geneticamente predispostos à disfunção ventricular esquerda comparado com indivíduos homozigotos AA.

1.8.2 SNP rs4730153 do gene NAMPT

A nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT) é uma adipocina secretada pelo tecido adiposo visceral com um peso molecular de 52 KDa. O gene está localizado no cromossomo 7 e codifica uma proteína de 491 aminoácidos. Previamente foi identificada como fator de crescimento da colônia de células pré- β (PEBF) (SAMAL et al., 1994), posteriormente renomeada para visfatina (FUKUHARA, 2005) e atualmente é reconhecida como NAMPT por possuir atividade enzimática limitante na biossíntese de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD), modular processos envolvidos na patogênese da obesidade e desordens relacionadas, influenciando respostas do estresse oxidativo, apoptose, lipídios e metabolismo da glicose, inflamação e resistência insulínica. Além disso, níveis extracelulares de NAMPT estão associados com várias desordens metabólicas, estando superexpressas em tumores (GARTEN et al., 2015).

Para investigar a relação entre níveis séricos de PBEF e adiposidade,

Fukuhara (2005) estudou em modelo animal e humano a associação entre a quantidade de tecido adiposo visceral e níveis circulantes de PBEF. O autor identificou uma forte associação com a quantidade de tecido adiposo visceral ($r = 0.68$, $P < 0,001$), mas uma fraca associação com a gordura subcutânea ($r = 0.22$, $P < 0,001$). Em modelo animal que induz obesidade foi observado aumento significativo nos níveis plasmáticos de PBEF e maior expressão de PBEF no tecido adiposo visceral. Em contraste, a expressão de PBEF no tecido adiposo subcutâneo e fígado mudou muito pouco. Esses resultados sugeriram que PBEF é um fator secretado abundantemente no tecido adiposo visceral, sendo esta adipocina também referenciada como visfatina.

Chang et al. (2010) estudaram 53 indivíduos chineses, classificados em dois grupos [obesos ($n = 38$) e não obesos ($n = 15$)] e encontraram forte correlação entre NAMPT e macrófagos específicos (CD68) e expressão do TNF- α em tecido adiposo humano. Além disso, foi encontrada uma associação positiva entre os níveis de triglicérides e CT. Além destas associações, a NAMPT ativa a cascata de sinalização da insulina, reduzindo os níveis plasmáticos de glicose, similar à ação da insulina (FUKUHARA, 2005) (Figura 14).

Figura 14 – Cascata de sinalização da insulina ativada pela NAMPT

Fonte: Santos (2007).

A influência das concentrações da NAMPT vem sendo estudada em diferentes doenças humanas (ZHANG; HERUTH; SHUI, 2011). Chu et al. (2015), por exemplo, objetivaram testar a associação de variações genéticas da NAMPT, incluindo o SNP rs4730153, com a chance de desenvolver osteoartrite. Os autores observaram que variantes deste SNP apresentam menor chance de desenvolver osteoartrite na população chinesa comparado ao SNP rs16872158. Kocelak et al. (2015) correlacionaram os níveis plasmáticos de NAMPT em idosos hipertensos (tratados e não tratados) com normotensos e a associação com DM2. Os autores observaram que a presença de HAS não afeta os níveis plasmáticos de NAMPT. E que a concentração de NAMPT está diminuída nos idosos e foi positivamente correlacionada com inflamação e RI.

Romacho et al. (2013) também verificaram o papel da NAMPT como mediador inflamatório em células vasculares umbilicais humanas por meio de culturas de células. Os autores testaram a concentração de NAMPT na presença de outros marcadores inflamatórios e foi possível observar aumento da expressão de RNAm e aumento da concentração de NAMPT na presença de ILb, TNF- α , NFkb e da enzima PARP-1. Os autores concluíram que células endoteliais sintetizam e secretam NAMPT, a qual é aumentada pelo ambiente inflamatório potencializando efeito aterotrombótico.

1.8.3 SNP rs1130214 do gene da AKT1

A AKT, também reconhecida por proteína quinase B (PKB), é uma proteína quinase serina/treonina que possui três isoformas, AKT1, AKT2 e AKT3, e está envolvida na sinalização de diferentes caminhos fisiológicos: crescimento celular, apoptose, diferenciação celular e metabolismo da glicose. Além disso, a fosforilação de determinadas isoformas está relacionada a alguns tipos de câncer, DM e desordens neurológicas (RAN et al., 2011). O gene que codifica a AKT está localizado no braço longo do cromossomo 14 e tem sido associado com desordens metabólicas (DEVANEY et al., 2010). O SNP rs1130214 da AKT1 abordado nesta tese ocorre na região 5'UTR por uma substituição da base nitrogenada citosina por adenina (RAN et al., 2011). Tem sido descrito na literatura que indivíduos com alelo G possuem maiores níveis de glicose e insulina (DEVANEY et al., 2010).

A ativação do receptor da AKT1 permeia a sinalização de substratos de liberação da insulina, o IRS1 e o IRS2. O IRS2 ativa obrigatoriamente a proteína PI3K, que é responsável pela ativação do GLUT4, vesícula que atua na translocação de glicose para o interior da célula. A ativação da AKT ainda fosforila a ENOS, a quinase SK6 e o peptídeo pró-apoptótico Bad, que uma vez fosforilado fica inativo. Se a via de sinalização da AKT está inativa haverá alterações no nível plasmático da glicose, via influência na sinalização da insulina (Figura 15) (SCHAAN; RABELO; IRIGOYEN, 2004).

Figura 15 – Cascata de sinalização da insulina ativada pela AKT

AKT (proteína quinase); Bad (Bcl-2/Bcl-XL-agonista causando morte celular); PI3K (fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato); S6K (p70S6 quinase); GLUT4 (transportador de membrana); eNOS (enzima óxido nítrico sintase).

Fonte: Schaan et al. (2004).

O genótipo da AKT possui um papel mediador chave tanto na hipertrofia e atrofia muscular, sinalização da insulina e captação da glicose, podendo desempenhar um papel no fenótipo metabólico, induzindo SM (DEVANEY et al., 2010). Devaney et al. (2010) realizaram uma metá-análise baseada em quatro grandes estudos, totalizando 5.958 indivíduos. Foram investigados 12 SNPs da AKT1, incluindo o SNP rs1130214. Os autores observaram que o alelo T foi associado como fator protetor para o desenvolvimento de SM, estando associado com menor glicose em jejum. Já o genótipo GG foi associado com níveis de glicose em jejum e insulina aumentados em todos os estudos

analisados. Curiosamente, o alelo T foi associado a níveis aumentados de triglicérides no sangue nos homens em um dos estudos.

Recentemente, Sajan, Ivey e Farese (2015) demonstraram por meio de células hepáticas de indivíduos obesos que a RI está correlacionada com o IMC por envolver mecanismos de ativação da quinase aPKC com aumento de sua concentração e atividade. Há ainda aumento da expressão e abundância de proteínas coativadoras PGC-1 α e genes gliconeogênicos e lipogênicos. Concomitantemente, há uma redução dos níveis de IRS-1, da atividade da AKT e da fosforilação do FOXO.

A complexa sinalização da via AKT implica em uma atuação na maioria das células. A regulação da massa muscular, por exemplo, é definida pela cascata de sinalização entre o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e AKT/PKB. A ligação do IGF-1 ao seu receptor induz a ativação intrínseca e autofosforilação, gerando sítios de ligação para o substrato IRS, o qual também é fosforilado pelo receptor IGF-1. Esta fosforilação recruta e ativa a PI3K, o qual fosforila fosfolípidos de membrana, gerando fosfatidil-3,4,5-trifosfato (PIP3) de fosfatidil-4,5-bifosfato (PIP2). O PIP3 serve como local de ancoragem para duas quinases, fosfatidil dependente da quinase 1 (PDK1) e AKT, e da subsequente fosforilação da AKT na serina 308 por PDK1, levando à ativação completa da AKT. Uma vez ativa, a AKT inibe a degradação das proteínas por fosforilação e assim reprime os fatores de transcrição da família FOXO, e estimula a síntese de proteínas por meio da via mTOR e glicogênio sintase quinase 3-B (GSK3b) (Figura 16) (SCHIAFFINO; MAMMUCARI, 2011).

Figura 16 – Cascata de sinalização IGF-1/AKT no controle do crescimento muscular via mTOR e FOXO

Fonte: Schiafino et al. (2011).

1.8.4 SNP rs1137101 do gene receptor de leptina (LEPR)

Fatores genéticos têm influência nas vias de sinalização da leptina. As deficiências nos genes leptina (LEP) e nos receptores de leptina (LEPRs) mediam os efeitos da leptina na regulação do comportamento alimentar e dispêndio energético. As causas de variação genética desses genes se devem a um considerável número de polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) que podem induzir a uma expressão debilitada do LEPR, falha na ação celular da leptina e progressão para o desenvolvimento da obesidade (PAN; GUO; SU, 2014).

Existem duas isoformas do gene LEPR: uma de cadeia longa (Ob-Rb) e uma de cadeia curta (Ob-Ra, c, d) que atuam sobre a sinalização e ligação da leptina. Ele está localizado no cromossomo 1 (1p31) e contém 20 éxons. A variante do gene LEPR 668 A > G (rs1137101) está localizada no éxon 6 (THOMPSON et al. 1997). Chagnon et al. (1999) levantaram a hipótese de que a mudança única de aminoácido da glutamina para a arginina poderia alterar a

capacidade de ligação do LEPR à leptina. Em adição, a sinalização excessiva pode prejudicar a função do ER. O acúmulo de proteínas tóxicas às células inibe a fosforilação STAT-3, que não irá ativar a via JAK2/STAT-3 e consequentemente contribuir para a resistência à leptina. Indivíduos que apresentam redução da sensibilidade à leptina estão mais predispostos à obesidade comparados a indivíduos com sensibilidade normal, o que sugere que a resistência à leptina serve como um fator de predisposição à obesidade (PAN; GUO; SU, 2014).

Na figura 17 pode-se observar a representação simplificada da secreção de leptina nos adipócitos e a interação com o receptor de leptina no hipotálamo:

a) representação de uma função regular de leptina. Após a secreção nos adipócitos, a leptina pode ativar o receptor de leptina hipotalâmico, que reduz a ingestão de alimentos e resulta em reduções no volume de adipócitos e gordura corporal.

b-d) representação dos defeitos funcionais da leptina ou do receptor da leptina que resultam em ingestão descontrolada de alimentos e aumento do volume dos adipócitos e da gordura corporal. Variações genéticas podem afetar o receptor de leptina (b), a produção e secreção de leptina (c), ou a interação da leptina com seu receptor (d).

Figura 17 – Representação simplificada da secreção de leptina nos adipócitos e a interação com o receptor no hipotálamo

Fonte: Nunziata et al. (2017).

1.8.5 SNPs rs1042713 (Arg16Gly) e rs1042714 (Gln27Glu) do gene β 2 adrenérgico

Muitos estudos associando os receptores β 2 adrenérgicos (Arg16Gly e Gln27Glu) e obesidade têm sido publicados, no entanto os resultados permanecem controversos (HELLSTRÖM et al., 1999; ROSADO; BRESSAN; MARTÍNEZ, 2015; ZHANG; WU; YU, 2014). Genes envolvidos na regulação de catecolaminas funcionais podem ter papel importante na obesidade devido ao papel das catecolaminas, como por exemplo adrenalina e noradrenalina no dispêndio energético e lipólise (MEIRHAEGHE et al., 2001).

Os receptores β 2 adrenérgicos estão localizados no cromossomo 5 5q31.32 e podem ser encontrados em diversas regiões do corpo, inclusive na musculatura lisa, células de gordura, vasos sanguíneos, coração e vias aéreas (BRODDE, 2008). Uma substituição do nucleotídeo adenina para guanina no códon 46 resulta em glicina ao invés de arginina na posição 16 (Arg16Gly) e uma substituição do nucleotídeo citosina para guanina no códon 79 resulta em ácido glutâmico ao invés de glutamina na posição 27 (Gln27Glu) (HOIT et al., 2000).

Em estudo recente, Szendrei et al. (2015) investigaram a influência dos receptores β 2 (Gln27Glu) e β 3 (Trp64Arg) adrenérgicos nas mudanças de massa corporal e composição corporal após um programa com intervenção nutricional e atividade física em indivíduos com sobrepeso/obesidade. Os autores reportaram que durante a intervenção, indivíduos que carregam o alelo G para a posição Gln27Glu podem apresentar vantagem na redução da massa corporal e IMC. Em uma metanálise de Zhang; Wu; Yu (2014), também foi reportado que a variante Gln27Glu foi associada com obesidade, enquanto que para Arg16Gly não foi encontrada qualquer associação.

A influência da variação genética dos receptores β 2 adrenérgicos na função cardiovascular persiste no repouso e em exercício físico leve a intenso quando ocorrem aumentos mínimos e significativos nas catecolaminas, respectivamente. E foi previamente demonstrado que o alelo A da variante Arg16Gly possui menor débito cardíaco e volume sistólico comparado com o alelo G em repouso, durante exercício isométrico e durante a recuperação (EISENACH et al., 2005).

2. PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

A AF está associada com redução de 35% na mortalidade por DCV e 33% de redução de todas as causas de mortalidade em comparação com o estilo de vida sedentário (ASHOR et al., 2014). A associação entre AF e saúde está bem estabelecida e diferentes instituições mundiais preconizam guias de AF para a saúde. A OMS, por exemplo, sugere que adultos participem de 150 minutos de AF de intensidade moderada, 75 minutos de AF de intensidade vigorosa ou um volume equivalente de intensidade moderada/vigorosa por semana em atividades voltadas ao sistema cardiorrespiratório, além de exercícios físicos para força muscular e outras capacidades físicas (LEE; KIM, 2016). É válido evidenciar a forte associação entre AF e melhora dos fatores de risco cardiovascular, especificamente a redução do tecido adiposo visceral, independentemente da perda de MC (VISSERS et al., 2013).

No entanto, a proporção de indivíduos que participam de um nível de AF recomendado é menor do que o ideal nos países desenvolvidos, o que compromete a saúde. Dankel et al. (2016) analisaram o nível de atividade física e a contribuição do tempo do sobrepeso e obesidade na qualidade de vida de 1578 indivíduos. A amostra foi dividida em seis grupos (ativo/peso normal agora e 10 anos atrás; inativo/peso normal agora e 10 anos atrás; ativo/sobrepeso agora, mas não 10 anos atrás; ativo/sobrepeso agora e 10 anos atrás; inativo/obeso agora, mas não 10 anos e inativo/sobrepeso agora e 10 anos atrás). Os autores utilizaram acelerômetros para dosar a atividade física diária e observaram que somente indivíduos que não eram ativos fisicamente e com sobrepeso/obesidade por mais de 10 anos tinham pior qualidade de vida relatada.

Muitos estudos apontam para a necessidade de implementação de programas de intervenção para promoção do estilo de vida saudável (DALZILL et al., 2014; HAQQ et al., 2015; YASIR et al., 2016), especialmente com a aplicação de treinamentos físicos. A influência do EF nos fatores de risco para SM tem sido extensivamente investigada em modelo animal (CAO et al., 2012; HARAM et al., 2009; TSUZUKI et al., 2015) e em humanos (KEMMLER et al., 2014; DURRER et al., 2015; FOURNIER et al., 2015). Notavelmente na última

década os treinamentos físicos aeróbios intervalados de alta intensidade ganharam notoriedade.

O *high intensity interval training* (HIIT) consiste em alternar períodos de intensivo exercício aeróbio com períodos de recuperação passiva ou ativa (WESTON; WISLØFF; COOMBES, 2013; LARSEN et al., 2014). Na literatura, é possível encontrar estudos que têm demonstrado os benefícios deste tipo de intervenção em pacientes com SM (TJØNNA et al., 2008), DAC (ROGNMO et al., 2004), DM2 (FRANCOIS; LITTLE, 2015). Tais benefícios podem ser observados em uma única sessão ou em longo prazo. Rognmo et al. (2004), por exemplo, estudaram o impacto de dez semanas do treinamento contínuo e HIIT em 21 pacientes com DAC estáveis. Houve um significativo aumento no VO₂Pico em ambos os grupos (intervalado = 17,9% e contínuo = 7,9%), com uma melhora maior no HIIT. Utilizando protocolo de treinamento similar, Tjonna et al. (2013) investigaram a efetividade de dez semanas de HIIT sobre o VO₂máx, dilatação fluxo mediada, perfil bioquímico do sangue e composição corporal de 26 homens submetidos a dois protocolos de HIIT com diferentes volumes. Um grupo teve a duração de 40 minutos (4x4) e o outro grupo de 19 minutos (4x1). Os autores observaram que o grupo 4x4 aumentou significativamente o VO₂máx similar ao grupo 4x1. Ambos os protocolos tiveram melhoras similares na economia de corrida, PAS e glicemia em jejum, porém o 4x1 foi mais efetivo em reduzir o colesterol sanguíneo e a MC.

Alguns estudos indicam a superioridade do HIIT comparado ao contínuo (TJØNNA et al., 2013; FREESE et al., 2014; WESTON; WISLØFF; COOMBES, 2013). Uma hipótese para explicar esta maior eficiência é que a capacidade de bombeamento do coração é o fator limitante do VO₂máx e o treinamento de alta intensidade seria interessante porque é capaz de estimular a máxima capacidade de bombeamento cardíaca (TJØNNA et al., 2008). Em uma metanálise conduzida por Weston, Wisloff e Coombes (2013) foi possível evidenciar a superioridade do HIIT comparado ao contínuo na melhoria da aptidão cardiorrespiratória. Foram incluídos 10 estudos totalizando 273 pacientes com insuficiência cardíaca, obesidade, SM, HAS e DAC. Houve um aumento significativo de 9,1% no VO₂Pico para o HIIT comparado ao contínuo. Outro aspecto potencialmente positivo do treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade tem relação com a motivação devido às variações na intensidade e

menores níveis de monotonia da sessão de EF (TJØNNA et al., 2008).

E há autores que não evidenciaram diferenças significativas entre o HIIT e contínuo nas variáveis de SM (MARTINS et al., 2016; KEMMLER et al., 2014). Fisher et al. (2015), por exemplo, estudaram homens com sobrepeso/obesidade submetidos a seis semanas de treinamento intervalado ou contínuo. Os autores observaram maior melhora no VO₂pico no grupo contínuo comparado ao HIIT. Nenhuma outra diferença foi observada entre os grupos, o que não evidencia vantagens entre os dois regimes de treinamento.

Martins et al. (2016) também compararam a influência de três tipos de treinamento físico aeróbio sobre os níveis de AF e em variáveis metabólicas e cardiovasculares de 46 indivíduos obesos divididos em três grupos. Os autores observaram o efeito de 12 semanas de um programa isocalórico de HIIT, contínuo ou curto HIIT (1/2HIIT- metade do gasto calórico). Os participantes mantiveram o padrão de dieta e os níveis de AF foram medidos utilizando-se o acelerômetro. Os autores observaram que os protocolos oferecem proteção metabólica e cardiovascular similar em indivíduos obesos sedentários. Freese et al. (2014) compararam o efeito de seis semanas de treinamento intervalado na forma de *sprint* em mulheres com fatores de risco para SM e a percepção de saúde antes e após o treinamento por meio do questionário SF36. A amostra foi dividida em grupo treinamento e grupo controle. Os autores observaram que a função física e a saúde em geral apresentaram pontuação mais elevada no grupo que treinou *sprint* comparado ao controle.

Desta forma, o efeito do HIIT sobre os fatores de risco para SM, incluindo a obesidade, e a influência dos polimorfismos genéticos associados à SM (AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu) sobre este tipo de treinamento, torna-se de grande relevância para a saúde pública, contribuindo no tratamento de indivíduos com fatores de risco para SM. Além disso, verificar a influência do treinamento sobre as concentrações de leptina e sobre os índices de VFC em indivíduos com sobrepeso/obesidade parece ser fundamental no auxílio do diagnóstico e tratamento das co-morbidades associadas.

Sendo assim, são hipóteses do presente estudo:

a) O treinamento aeróbio intervalado de alta intensidade e baixo volume terá efeitos de magnitude significativa nos parâmetros de saúde

investigados;

b) O genótipo sem o alelo polimórfico para cada uma das seis variantes genéticas investigadas estará associado à melhores valores basais dos parâmetros de saúde estudados;

c) Os genótipos com o alelo polimórfico para cada uma das seis variantes genéticas investigadas apresentarão pior resposta ao exercício quando comparados aos genótipos sem o alelo polimórfico nos parâmetros de saúde analisados.

Portanto, pelo que foi exposto, apesar de ser consenso que o treinamento físico aeróbio resulta em benefícios para indivíduos com sobrepeso/obesidade, a influência de tais variantes do DNA na resposta ao HIIT e treinamento contínuo tende a ser altamente variável de um indivíduo para outro (BRAY et al. 2009), o que torna a proposta da presente pesquisa relevante. Além disso, sendo a falta de tempo uma barreira comum para a adoção regular do exercício físico, a prática do treinamento intervalado de alta intensidade e baixo volume pode se tornar uma opção atrativa por incluir um programa de treinamento que implica em benefícios em menor tempo (GIBALA et al., 2012). E uma possível aplicação prática de estudos que consideram a influência genética em resposta ao treinamento físico é no futuro considerar as informações genéticas para prescrição do exercício físico.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Verificar a influência das variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgicos (Arg16Gly e Gln27Glu) no efeito de dois tipos de treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade com diferentes volumes em relação ao treinamento físico aeróbio contínuo de intensidade moderada em indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar o efeito de dois tipos de treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade com diferentes volumes em relação ao treinamento físico aeróbio contínuo de intensidade moderada na variabilidade da frequência cardíaca, leptinemia, PA, glicemia, perfil lipídico, aptidão física e variáveis antropométricas em indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica;

- Investigar a influência dos genótipos (análise isolada) da variante genética rs5186 do gene AGTR1 no efeito do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade com diferentes volumes em relação ao treinamento físico aeróbio contínuo de intensidade moderada no IMC, CC e PA em indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica;

- Investigar a influência dos genótipos (análise isolada) da variante genética rs4730153 do gene NAMPT no efeito do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade com diferentes volumes em relação ao treinamento físico aeróbio contínuo de intensidade moderada no IMC, CC, gordura visceral, triglicérides, colesterol total e glicemia em indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica;

- Investigar a influência dos genótipos (análise isolada) da variante genética rs1130214 do gene AKT1 no efeito do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade com diferentes volumes em relação ao treinamento físico aeróbio contínuo de intensidade moderada no IMC, CC e glicemia em indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica;

- Investigar a influência dos genótipos (análise isolada) da variante genética rs1137101 do gene LEPR no efeito do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade com diferentes volumes em relação ao treinamento físico aeróbio contínuo de intensidade moderada no IMC, CC e níveis de leptina plasmática em indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica;

- Investigar a influência dos genótipos (análise isolada) das variantes genéticas do gene $\beta 2$ adrenérgico rs1042713 (Arg16Gly) e rs1042714 (Gln27Glu) no efeito do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade com diferentes volumes em relação ao treinamento físico aeróbio contínuo de intensidade moderada no IMC, CC, PA, VFC e aptidão física em indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo conduzido com parceria internacional – *Cardiac Exercise Research Group* (CERG) da *Norwegian University of Science and Technology* (NTNU), Noruega, que tem como coordenação geral os professores Ulrik Wisløff e Arnt Erik Tjønnå. A evolução das pesquisas básicas e aplicadas na área de SM e exercício físico tem contribuído muito no diagnóstico e tratamento das comorbidades associadas e o CERG destaca-se pela influência mundial e expertise no tema. É o centro coordenador da pesquisa intitulada *Exercise in Prevention of Metabolic Syndrome* (EX-MET), tendo como países participantes Noruega, Itália, Alemanha, Croácia, Austrália, Tunísia e o Brasil, cujos dados são referenciados a esta pesquisa vinculada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

As avaliações físicas, moleculares e os treinamentos físicos foram realizados no Laboratório de Fisiologia do Exercício e Metabolismo (LAFEM) da Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EFEERP-USP) e/ou no Centro de Educação Física, Esportes e Recreação (CEFER) da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto. As análises bioquímicas do sangue foram realizadas na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP) da Universidade de São Paulo.

4.2 Cuidados éticos

Este estudo, de natureza experimental de característica longitudinal, foi desenvolvido de acordo com a Declaração de Helsinque e a Resolução número 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Brasil, tendo sido aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto, registrado sob número CAAE 37573114.6.0000.5659 (ANEXO A).

4.3 Amostra

4.3.1 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão e exclusão foram observados a partir do preenchimento de uma ficha de registro de dados dos participantes do estudo, constituída de perguntas, anamnese e exames clínicos fundamentais para realização da triagem dos indivíduos (APÊNDICE B) e após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C).

4.3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos que atenderam aos seguintes critérios: idade acima de 18 anos, IMC acima de 25 kg/m² e não apresentar qualquer impedimento à prática de atividade física de ordem cardiológica, muscular ou articular.

4.3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos indivíduos que apresentaram: angina instável, infarto cardíaco recente (quatro semanas), insuficiência cardíaca descompensada, doença valvular grave, hipertensão arterial descontrolada, falência renal, limitações ortopédico-neurológicas, cardiomiopatia, presença de cirurgias planejadas no período do estudo, participação em outro estudo e abuso de álcool ou droga.

4.3.4 Randomização

Os indivíduos com fatores de risco para SM foram convidados a participar do estudo por meio de divulgação do projeto em redes sociais, cartazes impressos, lista de e-mails de alunos e funcionários da Universidade de São Paulo - campus de Ribeirão Preto, lista de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e emissoras de rádio e televisão.

Os participantes foram randomizados em três grupos: treinamento de resistência aeróbia intervalado três vezes por semana, 4 x 4min; treinamento de resistência aeróbia intervalado três vezes por semana, 1 x 4min; e treinamento

de resistência aeróbia tradicional (intensidade moderada por 30 min e cinco dias por semana) com o auxílio do programa *Random Allocation*, versão 2.0.

4.3.5 Participantes

Homens e mulheres (18 anos ou mais) com fatores de risco para SM, de acordo com os critérios da IDF, supracitados. Nenhum evento adverso ocorreu durante as sessões de treinamento e não ocorreram mudanças na medicação relacionadas aos fatores de risco cardiovascular durante a intervenção.

4.3.6 Desenho amostral

Figura 18 – Desenho amostral

4.4 Protocolos de treinamento: diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo

O treinamento aeróbio contínuo e os treinamentos aeróbios intervalados foram realizados com caminhadas/corridas em esteiras motorizadas TRG (Progress T6, Brasil). Os treinos ocorreram no CEFER sempre no período da manhã ou tarde, conforme a disponibilidade dos participantes. A determinação da velocidade e/ou a necessidade de inclinação da esteira foram ajustadas na primeira sessão, levando em consideração o % da frequência cardíaca máxima (FC_{máx}) dos participantes e a percepção subjetiva de esforço por meio da escala de Borg de 6 a 20 (ANEXO B). Todos os participantes do estudo receberam uma escala de Borg no primeiro dia de treino juntamente com uma ficha de controle das sessões não supervisionadas elaborada para cada um dos três diferentes tipos de treinos (APÊNDICES C a E). Os grupos de treinamento são descritos a seguir.

4.4.1 Treinamento aeróbio intervalado 4x1

Este grupo treinou por 19 minutos três vezes na semana, sendo duas sessões supervisionadas e uma sessão sem supervisão, sendo que esta poderia ser realizada no CEFER ou em qualquer outro ambiente apropriado para prática de EF. A sessão foi dividida da seguinte forma: aquecimento de 10 minutos a 70% da FC_{máx} (13 na escala de Borg de 6 a 20). Na sequência foi realizado um período de quatro minutos a 90% da FC_{máx} (17 na escala de Borg). E finalmente, foram realizados cinco minutos de volta à calma (TJØNNA et al., 2008; TJØNNA et al., 2018). Na figura 19 há um registro da FC da sessão do treinamento 4x1 de um dos participantes. Pode se observar uma única elevação da FC a 90%.

Figura 19 – Exemplificação do registro da sessão de treino do grupo 4x1

O eixo X refere-se ao tempo de treino (minutos); O eixo Y refere-se a FC (bpm).

Fonte: Programa Polar Team².

4.4.2 Treinamento aeróbio intervalado 4x4

Este grupo treinou por 40 minutos três vezes na semana sendo duas sessões supervisionadas e uma sessão sem supervisão, sendo que esta poderia ser realizada no CEFER ou em qualquer outro ambiente apropriado para prática de exercício físico. A sessão foi dividida da seguinte forma: aquecimento de 10 minutos a 70% da FC_{máx} (13 na escala de Borg de 6 a 20). Na sequência foram realizados quatro períodos de quatro minutos a 90% da FC_{máx}, intercalados por três pausas ativas de três minutos cada a 70% da FC_{máx} (13 na escala de Borg de 6 a 20). Finalmente, foram realizados cinco minutos de volta à calma (TJØNNA et al., 2008; TJØNNA et al., 2018). Na figura 20 há um registro da FC da sessão do treinamento 4x4 de um dos participantes. Pode se observar, quatro elevações da FC a 90%.

Figura 20 – Exemplificação do registro da sessão de treino do grupo 4x4

O eixo X refere-se ao tempo de treino (minutos); O eixo Y refere-se a FC (bpm).

Fonte: Programa Polar Team².

4.4.3 Treinamento aeróbio contínuo

O treinamento de resistência aeróbia contínuo foi realizado a 70% da FC_{máx} (13 na escala de Borg) por 30 minutos cinco vezes na semana, sendo duas sessões supervisionadas em esteira rolante e três sessões não supervisionadas, sendo que estas poderiam ser realizadas no CEFER ou em qualquer outro ambiente apropriado para prática de exercício físico. Na figura 21 há um registro da FC da sessão do treinamento contínuo de um dos participantes. Pode se observar que a FC permanece sem grandes alterações ao longo da sessão.

Figura 21 – Exemplificação do registro da sessão de treino do grupo contínuo

O eixo X refere-se ao tempo de treino (minutos); O eixo Y refere-se a FC (bpm).
Fonte: Programa Polar Team².

A frequência cardíaca foi continuamente monitorada durante as sessões supervisionadas para assegurar que os participantes se exercitassem na intensidade planejada (TJØNNA et al., 2008; TJØNNA et al., 2018) por meio do programa *Polar Team*², que permite a monitoração cardíaca simultânea de 20 indivíduos ou mais. Na figura 22 há um exemplo dessa monitoração simultânea dos indivíduos.

Figura 22 – Exemplificação do controle da intensidade do treinamento físico

Fonte: Programa Polar Team².

A duração dos três programas de treinamento foi de 16 semanas. O controle das faltas, bem como as anotações de intercorrências durante as sessões não supervisionadas foram registradas na ficha de controle das sessões (APÊNDICES B a D). Ao término das 16 semanas de treinamento, os participantes foram convocados a realizarem novamente as avaliações supracitadas e a entregarem o documento de registro das sessões de treino não supervisionadas.

A frequência mínima de participação nos treinos, somados as sessões supervisionadas e as não supervisionadas foi de 70%. Os participantes que excederam o número de faltas permitido não foram considerados nas análises.

4.5 Avaliações

4.5.1 Procedimentos para as coletas de dados

Os indivíduos que manifestaram interesse em participar da pesquisa deixaram contato telefônico e/ou e-mail na secretaria da EFEERP-USP. A coleta dos dados foi realizada na EFEERP-USP/RP em três dias distintos descritos a seguir:

- **Dia 1**

Inicialmente os indivíduos foram contatados por telefone para comparecerem a uma palestra para esclarecimento das etapas da pesquisa, duração, objetivos e métodos a serem desenvolvidos. Após a reunião aqueles

que optaram em participar assinavam o TCLE e agendava-se a coleta de sangue.

- **Dia 2**

A coleta de sangue foi realizada sempre no período da manhã por um profissional especializado. Após a coleta sanguínea, agendava-se um terceiro dia para finalização das coletas iniciais. Os indivíduos foram instruídos a comparecerem no dia 3 trajando roupas leves e tênis para a realização do teste físico. Além disso, receberam as seguintes informações: não consumir álcool dentro das 24h que antecedem o teste; e não realizar exercício físico nem consumir cafeína nas quatro horas que antecedem o dia previamente agendado (DIMITRIEV; SAPEROVA; DIMITRIEV, 2016).

- **Dia 3**

Neste dia, os indivíduos realizaram os testes físicos, responderam à ficha de avaliação inicial (APÊNDICE B) e aos questionários que serão descritos na próxima sessão. Após 48 horas para a análise dos dados e estratificação dos grupos, os indivíduos foram contatados por telefone para iniciarem os treinamentos.

4.5.2 Questionários

4.5.2.1 Avaliação do nível habitual de atividade física

Para avaliar o nível habitual de atividade física dos participantes foi aplicado o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), instrumento já validado no Brasil pelo Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS). A coleta dos dados foi realizada por meio de entrevista pessoal, na qual se aplicou o questionário que avalia a frequência, em dias, e a duração, em minutos, das atividades realizadas por mais de dez minutos contínuos durante uma semana normal.

Os participantes responderam a versão curta do questionário (ANEXO 7), que inclui os quatro componentes da atividade física: atividade física no trabalho, atividade física como meio de transporte, atividade física em casa

(trabalho, tarefas domésticas e cuidados com a família) e atividade física no lazer (esporte e recreação), classificadas em vigorosas, moderadas e caminhada, segundo o relato dos participantes. A classificação do nível habitual de atividade física foi obtida somando-se a frequência e a duração de todas as atividades (MATSUDO et al., 2001).

Os indivíduos foram classificados em quatro categorias:

1. MUITO ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:
 - a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão
 - b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.
2. ATIVO: aquele que cumpriu as recomendações de:
 - a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; ou
 - b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão;

ou

 - c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).
3. IRREGULARMENTE ATIVO: aquele que realiza atividade física, porém insuficiente para ser classificado como ativo, pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa). Este grupo foi dividido em dois sub-grupos de acordo com o cumprimento ou não de alguns dos critérios de recomendação:
 - 3.1 IRREGULARMENTE ATIVO A: aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade:
 - a) Frequência: 5 dias /semana ou
 - b) Duração: 150 min / semana
 - 3.2 IRREGULARMENTE ATIVO B: aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.
4. SEDENTÁRIO: aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Inicialmente e após as 16 semanas de treinamento, entre 24 e 48h após a última sessão de exercício físico, os participantes responderam ao IPAQ para

certificar que as possíveis diferenças existentes entre os grupos nas variáveis de interesse estivessem relacionadas aos efeitos dos diferentes volumes e intensidades dos treinamentos intervalados de alta intensidade e influência genética, e não a outros fatores ambientais.

4.5.2.2 Avaliação nutricional

As informações do consumo alimentar foram coletadas por meio do Formulário de Marcadores do Consumo Alimentar, elaborado pelo Ministério da Saúde e disponível pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN, 2008). O formulário é composto por dez alimentos, grupos de alimentos ou preparações que retratam a frequência de consumo nos últimos sete dias: salada crua, legumes e verduras cozidos, frutas frescas ou salada de frutas, feijão, leite ou iogurte, batata frita, batata de pacotes e salgados fritos, hambúrguer e embutidos, bolachas e/ou biscoitos salgados, bolachas e/ou biscoitos doces e refrigerantes. Os cinco primeiros foram considerados alimentos marcadores de alimentação saudável e os cinco últimos marcadores de alimentação não saudável. Para a análise dos dados foi considerada a somatória da frequência alimentar dos marcadores saudáveis subtraída da somatória dos marcadores não saudáveis.

Inicialmente e após as 16 semanas de treinamento, entre 24 e 48h após a última sessão de exercício físico, os participantes responderam ao questionário de frequência do consumo alimentar (ANEXO F). O objetivo de aplicação desse questionário foi para certificar que as possíveis diferenças existentes entre os grupos nas variáveis de interesse estivessem relacionadas aos efeitos dos diferentes volumes e intensidades dos treinamentos intervalados de alta intensidade e influência genética, e não a outros fatores ambientais.

4.5.2.3 Classificação econômica

Para verificar a classificação econômica dos participantes desta pesquisa aplicou-se o questionário desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2008). Inicialmente e após as 16 semanas de treinamento, entre 24 e 48h após a última sessão de exercício físico, os participantes

responderam ao questionário de classificação econômica que considera alguns itens dos domicílios, o grau de instrução do chefe de família e o acesso a serviços públicos (ANEXO E). Por meio de um sistema de pontos há a classificação em seis níveis: A (45-100 pts), B1 (38-44 pts), B2 (29-37 pts), C1 (23-28 pts), C2 (17-22 pts) e D/E (0-16 pts). O objetivo de aplicação desse critério de classificação econômica foi para certificar que as possíveis diferenças existentes entre os grupos nas variáveis de interesse estivessem relacionadas aos efeitos dos diferentes volumes e intensidades dos treinamentos intervalados de alta intensidade e influência genética, e não a fatores sócio econômicos.

4.5.3 Medidas antropométricas, pressão arterial e composição corporal

Inicialmente e após as 16 semanas de treinamento, entre 24 e 48h após a última sessão de exercício físico, a CC e CQ foram medidas. Em uma sala silenciosa mantida a temperatura ambiente entre 21 e 24° C os indivíduos foram orientados a ficarem de pé e manterem os pés próximos. A medida de CC foi avaliada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca e no ponto máximo da expiração normal. A medição foi realizada na pele nua. A CQ foi avaliada na altura da maior circunferência das nádegas, estando o avaliador ao lado do indivíduo, utilizando-se fita métrica com precisão de 0,1 cm (PAULA; HOLGUÍN; BURBANO, 2015) com a fita paralela ao chão.

Os indivíduos foram avaliados com o auxílio de um estadiômetro com precisão de 1 mm *Wood Compact* (Modelo WCS, Brasil). A porcentagem de gordura corpórea, por sua vez, foi medida nesses mesmos momentos por bioimpedância com precisão de 0,1 kg Omron (Modelo HBF-510 W, Brasil), a partir da qual foi avaliada a composição corporal (percentual de gordura, gordura visceral e massa muscular). O IMC foi calculado dividindo-se a MC pela altura ao quadrado (kg/m^2).

Para a medição da PA foi solicitado que os indivíduos permanecessem sentados por cinco minutos. A medida da PA foi realizada por meio de um aparelho automático de braço Omron (Modelo HEM- 7113, Brasil) no braço direito, estando o indivíduo sentado, pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso encostado na cadeira e relaxado, com o braço apoiado na cadeira na altura do coração e permanecendo em silêncio durante as medidas. Foram realizadas

duas medidas, cada medida separada por um minuto. Para a análise dos dados foi considerada a média das duas medidas. Se a diferença entre as medidas ultrapassasse 15% para a PAS ou PAD, uma nova medição foi realizada (*Standard Operating Procedures - MET-EX study*).

4.5.4 Análise sanguínea

A coleta de sangue foi realizada em jejum de 12 horas por um enfermeiro entre 7:30 am e 9:00 am. Foram coletados 20 mililitros de sangue da fossa antecubital em tubos específicos (BD Vacutainer, Estados Unidos) para análise bioquímica sanguínea e extração do DNA. As análises de triglicérides, HDL-c, CT, ácido úrico e glicose foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da USP por meio de *kit* de análise enzimática (Wiener Lab, Argentina) em aparelho automático FANEM (Excelsa 3, Mod. 280, Brasil). As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por oito minutos a 24°. O LDL-c foi calculado por meio da fórmula de Friedewald (Colesterol total – HDL-c – triglicérides/5) (MEEUSEN et al., 2015).

Os níveis séricos de leptina foram quantificados utilizando o *Kit*: R&D System® (R&D System Inc, Minneapolis, MN55413,USA), com sensibilidade de 2000 a 31,25 pg/mL, em parceria com o Laboratório de Fisiologia Celular do Exercício da Universidade Estadual Paulista, UNESP, de Presidente Prudente. Adicionalmente foi coletado um tubo de sangue para a realização da genotipagem, descrita no próximo tópico.

4.5.5 Genotipagem

4.5.5.1 Extração do DNA genômico

A extração do DNA genômico foi realizada a partir de sangue periférico (4 mL) colhidos em um tubo *vacutainer* contendo ácido etilenodiamino teta acético (EDTA) pelo método modificado de *Salting Out* (MILLER; DYKES; POLESKY, 1988), descrito a seguir.

A alíquota de sangue era transferida para um tubo de polipropileno com capacidade para 30 mL de volume e adicionava-se 8 mL de uma solução gelada

para lise de hemácias (0,3 M sacarose, 10 mM Tris-HCL, 5 mM MgCl, 1% Triton X). Após misturar a solução, a amostra era centrifugada por cinco minutos a 3300 rpm à uma temperatura de 4°C (Hettich, modelo universal 320R) e posteriormente o sobrenadante era descartado. Após essa etapa, adicionava-se 4,5 mL para lise de leucócitos (0,075 M NaCl, 0,023 M EDTA) juntamente com 125 µl de dodecil sulfato de sódio a 10% (SDS) e 1,1 mL de perclorato de sódio, e a amostra era agitada vigorosamente por 10 segundos (Phoenix AP59). Em seguida, acrescentava-se 2 mL de uma solução saturada de NaCl (6M). Após uma vigorosa agitação, a amostra era centrifugada por oito minutos a 3000 rpm em temperatura ambiente (Hettich, modelo universal 320R). O sobrenadante era transferido para um novo tubo de polipropileno com capacidade para 30 mL, e o DNA era precipitado com a adição de 7 mL de isopropanol absoluto a 4°C. O precipitado de DNA era transferido para um tubo de polipropileno com capacidade para 1,5 mL de volume e com etanol a 70% (1 mL) e em seguida centrifugado por 1 minuto a 1500 rpm em temperatura ambiente (GMCLab, Gilson PMC880). Após o descarte do etanol e a secagem da amostra em temperatura ambiente por tempo médio de duas horas, o DNA era ressuspendido em 150 µl em tampão TE (Tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM, pH 8,0).

A seguir a concentração de DNA era determinada pelo aparelho BioDrop (µLite PC), considerando as razões de contaminação da amostra. Cada alíquota deveria estar acima de 1,7 para a razão 230/260 nm (abaixo desse valor indica contaminação por sal e fenol) e acima de 2,0 para a razão 230/280 nm (abaixo desse valor indica contaminação por proteínas). Caso contrário, era necessário realizar uma nova extração de DNA.

Para o procedimento de amplificação do DNA por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizou-se o equipamento de PCR em tempo real *Applied Biosystems StepOnePlus* (Applied Biosystems, Califórnia, USA). O volume final para cada reação foi de 10 µL: 5 µL *TaqMan genotyping master mix* (Applied Biosystems StepOnePlus – 4771353), 1,5 µL sonda *Probes* (Applied Biosystems, California, USA), 1,0 µL de amostra diluída de DNA genômico (50 ng) e 2,5 µL de H₂O ultra pura.

4.5.5.2 Discriminação alélica

Para genotipagem dos polimorfismos apresentados nessa tese adotou-se o uso de oligonucleotídeos e sondas *TaqMan Minor Groove Binder* (MGB) Probes (Applied Biosystems, California, USA). Adicionalmente, foi utilizado o Master Mix da *Applied Biosystems® TaqMan® Genotyping*. O ensaio de discriminação alélica realizado no equipamento de PCR em tempo real detecta diferenças de uma única base variante na sequência de DNA por meio de emissão de fluorescência.

Para dar início à reação, um par de oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) é utilizado para amplificação da região de interesse no genoma. O diferencial do sistema de discriminação alélica é a adição de duas sondas, cada uma com especificidade para ligação em um dos alelos do SNP. Cada sonda possui um fluoróforo emissor na porção 5' e um fluoróforo silenciador na extremidade 3'. Quando a sonda está intacta, a proximidade dos dois fluoróforos resulta na inibição da fluorescência do emissor. Assim, durante a reação da PCR, as sondas hibridizam na região que possuem especificidade, e a enzima *TaqDNA* polimerase (que realiza a extensão das fitas na PCR) cliva a sonda, já que possui atividade de nucleasse 5'-3'. Os fluoróforos são separados pela clivagem e ocorre a emissão da fluorescência do emissor.

Cada sonda é marcada com diferentes tipos de fluoróforos. No caso dos polimorfismos genotipados nessa tese, utilizou-se a marcação fluorescente com VIC® e FAM®. A emissão de diferentes fluoróforos, detectada ao fim da reação da PCR, fornece o genótipo de cada indivíduo, uma vez que homozigotos contêm apenas a emissão de fluorescência de um dos pigmentos (VIC® ou FAM®), enquanto os indivíduos heterozigotos possuem ambos os pigmentos. A figura 23 ilustra a hibridização específica das sondas e a emissão de fluorescência.

Figura 23 – Anelamento específico e emissão de fluorescência de sondas marcadas com fluoróforos VIC® e FAM® em um ensaio de discriminação alélica

Fonte: AppliedBiosystems, 2010.

As condições específicas de amplificação de cada reação foram: desnaturação inicial a 60°C por 30 s e a 95°C por 10 min seguidos de 40 ciclos a 95°C por 15 s, 60°C por 1 min e uma extensão final a 60°C por 30 s. Após o fim das reações, o programa 7500 System SDS plota os resultados da discriminação alélica em gráficos que ilustram a emissão de fluorescência em cada amostra submetida à amplificação. Os gráficos gerados para a discriminação alélica dos polimorfismos G205T do gene AKT1, rs4730153 do gene NAMPT, A1166C do gene AGTR1, rs1042713 e rs1042714 do gene β 2 adrenérgico estão ilustrados na Figura 24. Para o gene AGTR1 em 10 indivíduos não foi possível identificar os genótipos devido à falha na amplificação e/ou extração do DNA; gene NAMPT: em oito indivíduos; gene da AKT1: em 15 indivíduos; gene LEPR e Arg16Gly: em dois indivíduos; Gln27Glu: em um

indivíduo.

Figura 24 – Discriminação alélica dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, Gene $\beta 2$ adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu)

Fonte: 7500 System SDS Software.

A variante genética rs1137101 do gene LEPR foi amplificada pela técnica de PCR convencional com um ciclo de 95°C por três minutos, seguido de 40 ciclos de 95°C por um minuto, 60°C por um minuto, 72°C por um minuto e um ciclo final de 72°C por 10 minutos. Para cada reação adicionava-se 14,05 μ L de H₂O, 2 μ L de T10x, 1,25 μ L de dNTPs, 0,2 μ L de primer forward, 0,2 μ L de primer reverse, 0,3 μ L de Taq DNA polimerase e 2 μ L de DNA totalizando 20 μ L. Em seguida após a amplificação, os fragmentos dos produtos da PCR foram clivados com enzima de restrição *Msp I*. Para a digestão, acrescentou-se 5 μ L de tampão,

1 μL de enzima, 34 μL de H_2O e 10 μL de DNA, totalizando 50 μL (SANTOS, 2005). As amostras foram colocadas em banho maria por 15 minutos na temperatura de 37°C . O produto da clivagem foi visualizado por meio de eletroforese em gel de agarose de concentração 2%. Em cada poço adicionou-se 16 μL de DNA e 4 μL de *loading* totalizando 20 μL . Para o marcador, adicionou-se 1 μL de *ladder*, 2 μL de *loading* e 7 μL de H_2O . Na sequência os genótipos foram identificados: AA de 330 pb, AG de 293 e 330 pb e GG de 293 pb (Figura 25).

Figura 25 – Eletroforese em gel de agarose para o gene LEPR

Fonte: produção do autor.

4.5.6 Variabilidade da frequência cardíaca

4.5.6.1 Aquisição do sinal

Em uma sala silenciosa mantida a temperatura ambiente entre 21 e 24°C , os indivíduos colocaram uma cinta com transmissor de captação na região do tórax na altura do quinto espaço intercostal e os sinais foram transmitidos para o monitor cardíaco, onde foram gravados e posteriormente transferidos por meio de uma interface para um computador compatível para armazenamento e processamento dos sinais (Polar Team², Finlândia). Após a colocação da fita os indivíduos foram encaminhados para uma maca, onde permaneciam confortavelmente deitados em decúbito dorsal por dez minutos ininterruptos e recebiam orientações sobre os procedimentos de realização do teste, que incluíam: permanecer respirando normalmente, não flexionar e/ou cruzar as pernas e permanecer em silêncio (VANDERLEI et al., 2009). Após esse momento, os indivíduos foram encaminhados para a esteira.

4.5.6.2 Análise espectral

A VFC foi analisada utilizando-se o programa CardioSeries, versão 2.0 (<http://sites.google.com/site/cardioseries>). O programa foi projetado para realizar análise no domínio da frequência, permitindo ajustes na taxa de interpolação (4Hz), comprimento do segmento (64 a 8192 pontos) e os limites das faixas de frequência (VLF- 0,00 a 0,04/ LF- 0,04 a 0,15/ HF- 0,15 a 0,40) 12. A Figura 26 exemplifica a captação do sinal no repouso em um dos participantes.

Figura 26 – Aquisição dos intervalos RR

Fonte: Interface do Programa CardioSeries v2.4.

Para análise da VFC, o padrão de seu comportamento foi registrado batimento a batimento, durante todo o protocolo experimental. Para análise dos dados em repouso foram utilizados os intervalos RR consecutivos do quinto ao décimo minuto, após ter sido feita filtragem manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Inicialmente e após as 16 semanas de treinamento, entre 24 e 48h após a última sessão de exercício físico, repetiu-se todo o protocolo experimental descrito.

4.5.7 Consumo de oxigênio e economia de movimento

Antes da realização do TCPE os indivíduos foram instruídos a se exercitarem no seu limite máximo. A medida direta dos parâmetros cardiopulmonares foi realizada com a análise dos gases pelo teste cardiopulmonar em esteira (Inbra Sport Super ATL, Porto alegre, Brasil).

Após o período em repouso para captação dos sinais de VFC os

indivíduos eram encaminhados para a esteira para familiarização e determinação da velocidade de caminhada rápida. A velocidade da esteira foi continuamente ajustada observando a deambulação e o equilíbrio dos participantes para evitar prejuízos na execução do teste. Após a determinação da velocidade de caminhada rápida, programava-se a esteira seguindo um protocolo de rampa individualizado, objetivando uma duração entre cinco e dez minutos. São dois protocolos aplicados no *EX-MET study* e adotados nesta tese, descritos a seguir.

4.5.7.1 Protocolo de caminhada

O TCPE inicia-se com um aquecimento de dez minutos com velocidade constante de 4 km/h. Após esse período a esteira automaticamente se ajustava a velocidade de caminhada rápida do participante previamente determinada e a cada minuto inclinava 2° até que o indivíduo atingisse a exaustão.

4.5.7.2 Protocolo de corrida

Para os indivíduos que tinham experiência com corrida optou-se por fazer a aplicação deste protocolo. O TCPE inicia-se com um aquecimento de dez minutos com velocidade constante de 4 km/h. Após esse período a esteira automaticamente se ajustava a velocidade de caminhada rápida do participante previamente determinada e a cada minuto inclinava 2° até a esteira atingir 10° de inclinação. A partir desse momento, o indivíduo inicia a corrida e a esteira automaticamente pára de inclinar passando a elevar a velocidade em 1 km/h até que o indivíduo atingisse a exaustão.

4.5.7.3 Variáveis ventilatórias

As variáveis ventilatórias e de troca gasosa foram mensuradas a cada respiração durante a avaliação cardiorrespiratória utilizando um procedimento de espirometria em circuito aberto por meio do analisador de gases Quark Ergo PFT (Cosmed, Itália). A unidade do Quark foi calibrada pelo método de calibração de circuito fechado, por meio de gás de calibração (cilindro de % O₂ e % CO₂

original, fornecido pelo fabricante), o que permitiu uma nova calibragem antes de cada novo teste. Após a colocação da máscara os indivíduos eram instruídos a não conversarem e manterem sua respiração padrão. Em cinco indivíduos do grupo 4x1 não foi possível determinar as variáveis ventilatórias devido a problemas no analisador de gases Quark; grupo 4x4: em cinco indivíduos; grupo contínuo: em quatro indivíduos.

Os critérios para aceitar o teste como máximo se resumiram em atingir no mínimo três dos seguintes critérios: a) exaustão voluntária; b) FC máxima atingida no teste estar pelo menos a 90% da prevista para a idade (220-idade); c) razão de troca respiratória igual ou acima de 1,05; d) percepção subjetiva do esforço superior a 18 em escala de *Borg* de 6 a 20 (HOWLEY; BASSETT; WELCH, 1995).

4.5.7.4 Economia de movimento

A determinação da economia de movimento de cada participante foi calculada considerando o período de aquecimento de dez minutos e a velocidade constante de 4 km/h sem inclinação. Para a análise dos dados foi considerado o intervalo de tempo do sexto ao décimo minuto.

Inicialmente e após as 16 semanas de treinamento, entre 24 e 48h após a última sessão de exercício físico, os participantes realizaram o TCPE.

4.6 Análise estatística

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão, enquanto que os dados categóricos, por contagem e percentuais. A normalidade dos dados foi testada por meio da construção de histogramas e, adicionalmente, pelo teste de Shapiro-Wilk. Os resultados foram expressos em média(DP). O delta relativo ($\Delta\%$) foi usado para descrever a variação entre o valor da média dos momentos pós e pré das 16 semanas de treinamento.

As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e utilizou-se o teste do Qui quadrado para verificar se as frequências genotípicas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Modelo linear geral de efeitos mistos (*mixed model effects*) foram empregados para avaliar se houve alteração significativa nos parâmetros de saúde investigados, com ajuste para o nível habitual de atividade física e consumo alimentar comparando entre os genótipos dos polimorfismos (agrupados em dois grupos) e os grupos de treinamento (agrupados em três grupos) considerando o momento de cada avaliação (pré e pós).

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no programa IBM SPSS versão 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Na tabela 4 pode ser observado o número de indivíduos nas categorias sexo, presença ou ausência de SM, presença ou ausência de hipertensão, presença ou ausência de DM, presença ou ausência de dislipidemia e se o participante se declara fumante ou não levando em consideração os três tipos de treinamento físico aeróbio.

Tabela 4 – Caracterização dos indivíduos em cada grupo de treinamento físico divididos em categorias de interesse

Variável	4X1 (n=25)	4X4 (n=26)	CONTÍNUO (n=19)	Total	%
Sexo					
Feminino	16	19	12	47	67
Masculino	9	7	7	23	33
Síndrome metabólica					
Não	17	14	11	42	60
Sim	8	12	8	28	40
Hipertensão					
Não	23	20	16	59	84
Sim	2	6	3	11	16
Diabetes					
Não	23	24	17	64	91
Sim	2	2	2	6	9
Dislipidemia					
Não	21	24	18	63	90
Sim	4	2	1	7	10
Fumo					
Não	24	24	18	66	94
Sim	1	2	1	4	6

Ao analisarmos a tabela 4, observamos que 40% dos participantes possuem o diagnóstico para síndrome metabólica. A amostra foi composta majoritariamente por mulheres (67%). E em relação ao autorrelato de hipertensão e diabetes a grande maioria (84 e 91%, respectivamente) declararam não serem hipertensos ou diabéticos. Já em relação a dislipidemia, 10% dos participantes declararam alterações hiperlipidêmicas e quatro indivíduos se declararam fumantes.

Na tabela 5 estão descritas as características socioeconômicas, demográficas e relacionadas ao nível habitual de atividade física dos participantes. Mais da metade da amostra foi classificada economicamente no nível B2 de acordo com a ABEP. E em relação ao nível habitual de atividade física, considerando as extremidades da classificação, três indivíduos foram considerados sedentários e seis indivíduos classificados como muito ativos. A maior proporção segundo o NHAF encontra-se entre irregularmente ativo B e ativo.

Tabela 5 – Características socioeconômicas, demográficas e relacionadas ao nível habitual de atividade física dos participantes

Variável	n	%
Classificação Econômica		
A	8	11,4
B1	18	25,7
B2	37	52,8
C1	5	7,2
C2	2	2,9
D-E	0	0
Classificação NHAF		
Sedentária	3	4,2
Irregularmente ativa B	24	34,3
Irregularmente ativa A	15	21,5
Ativa	22	31,5
Muito ativa	6	8,5

NHAf: nível habitual de atividade física.

Na tabela 6 está descrito o nível de atividade física antes e após as 16

semanas de treinamento. O nível de caminhada em minutos por semana entre os indivíduos aumentou, porém apenas o grupo contínuo apresentou diferenças no momento pré e pós e foi superior em relação aos grupos 4x1 e 4x4 no momento pós. Era esperada a superioridade no nível de caminhada para o grupo contínuo, uma vez que o treinamento neste grupo consistiu de 30 minutos de caminhada por sessão em cinco dias semanais. Em adição, o nível de atividade física moderada se elevou após o treinamento, sendo que o grupo 4x4 apresentou diferença entre os momentos pré e pós. É possível observar que o tempo gasto sentado em um dia da semana reduziu nos três grupos e houve uma diferença significativa dentro do grupo 4x1 comparado ao momento pré. Já o tempo gasto sentado em um dia do fim de semana apresentou uma tendência à redução nos três grupos.

Tabela 6 – Características quanto à prática de atividade física, antes e após as 16 semanas de treinamento físico

	4x1 (n=25)		4x4 (n=26)		Contínuo (n=19)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Caminh	45,0	49,6	60,5	43,2	30,0	162,3
(m/sem)	(63,4)	(53,6)	(98,1)	(52,1)	(34,4)	(126,0) [†]
Mod	45,0	81,1	34,2	102,0	65,3	96,9
(m/sem)	(57,3)	(71,1)	(75,6)	(58,0) [*]	(122,6)	(177,2)
Vigorosa	2,5	11,2	13,0	18,0	10,7	2,3
(m/sem)	(7,7)	(31,5)	(30,1)	(53,7)	(33,2)	(8,3)
TS	496,2	410,6	399,0	364,5	354,6	310,7
(m/d/sem)	(254,0)	(182,5) [*]	(178,7)	(175,8)	(190,2)	(208,9)
TS	316,8	288,1	377,5	324,0	293,8	258,4
(m/d/fds)	(182,6)	(132,2)	(152,0)	(189,1)	(125,2)	(120,9)

Os dados estão apresentados como média (DP). Caminh: caminhada; Mod: moderada; TS: tempo sentado. ^{*}p < 0,05 pós *versus* pré (mesmo grupo). [†]p < 0,05 *versus* 4x1 e 4x4 no mesmo momento. Modelo linear geral com efeitos mistos.

Na tabela 7 estão descritos a frequência semanal de consumo de determinados alimentos e/ou grupos de alimentos antes e após as 16 semanas de treinamento. A aplicação deste formulário revelou que, dos alimentos considerados saudáveis e que foram consumidos de 5 a 7 vezes na última semana anterior ao início

do treinamento físico, 39,8% dos participantes consumiram salada crua (item 1), 31,4% verduras e legumes cozidos (item 2), 62,8% frutas frescas/salada de frutas (item 3), 51% feijão (item 4) e 62,7% leite/iogurte (item 5). Na última semana após a finalização dos treinamentos, observou-se que 58,8% consumiram salada crua, 49,1% verduras e legumes cozidos, 60,8% frutas frescas/salada de frutas, 39,2% feijão e 64,7% leite/iogurte. Já dentre os alimentos considerados não saudáveis e que foram consumidos de 5 a 7 vezes na última semana anterior ao início do treinamento físico, observou-se que 4% dos participantes consumiram alimentos como batata frita, batata de pacote ou salgados fritos (item 6), 5,9% hambúrguer/embutidos (item 7), 9,9% bolachas/biscoitos salgados ou salgadinhos de pacote (item 8), 15,7% bolachas/biscoitos doces ou recheados, doce, bala ou chocolate (item 9) e 7,9% refrigerante (item 10). Após a finalização do período de treinamento, 5,9% consumiram hambúrguer/embutidos, 4% bolachas/biscoitos salgados ou salgadinhos de pacote, 11,8% bolachas/biscoitos doces ou recheados, doce, bala ou chocolate. Nenhum dos dez itens apresentou diferença estatística nas respostas referentes ao momento antes e após o período de 16 semanas da intervenção de treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e de treinamento contínuo, mostrando que os hábitos alimentares continuaram similares durante a intervenção.

Tabela 7 – Frequência semanal dos marcadores do consumo alimentar de indivíduos submetidos aos diferentes tipos de treinamento físico aeróbio

	4x1(n=25)		4x4(n=26)		Contínuo (n=19)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Item 1	4,9(1,9)	5,1(1,6)	4,4(2,3)	5,1(2,1)	3,8(2,0)	4,0(1,8)
Item 2	3,4(2,1)	4,6(2,3)	4,4(2,3)	4,0(2,6)	3,8(2,0)	3,8(2,2)
Item 3	6,3(1,5)	5,8(1,6)	4,8(2,1)	4,8(2,6)	5,2(2,0)	5,4(1,9)
Item 4	3,3(2,0)	3,0(1,5)	5,5(1,9)	4,2(2,7)	4,2(3,0)	4,5(2,4)
Item 5	5,6(2,4)	6,3(1,2)	5,2(2,5)	5,0(2,5)	4,4(2,9)	5,1(2,1)
Item 6	0,9(1,2)	0,8(0,6)	1,4(1,3)	1,0(1,1)	1,7(2,1)	0,7(0,8)
Item 7	1,3(1,3)	1,7(1,7)	2,4(2,2)	1,7(1,3)	0,8(0,9)	1,5(1,6)
Item 8	2,0(2,2)	1,4(1,4)	2,0(2,1)	1,2(1,8)	0,8(1,2)	1,5(1,7)
Item 9	2,3(1,9)	2,1(2,1)	3,0(2,8)	2,1(2,2)	1,5(1,0)	0,7(1,3)

continua

	4x1(n=25)		4x4(n=26)		Contínuo (n=19)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Item 10	1,7(2,0)	1,3(0,8)	1,3(1,4)	1,0(1,1)	1,5(1,9)	1,0(1,0)
Pontuação	6,7(5,2)	8,4(3,4)	6,1(4,9)	7,6(4,3)	5,0(5,2)	7,4(3,3)
Total						

Os dados estão apresentados como média (DP). Modelo linear geral com efeitos mistos.

5.2 Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo nos parâmetros de saúde dos participantes

Os dados antropométricos e a faixa etária da população estudada podem ser observados na tabela 8. Houve diferença significativa nas variáveis IMC e CC nos grupos 4x4 e contínuo pré-intervenção comparado ao momento pós-intervenção. Em adição à MC, percentual de gordura corporal, gordura visceral e CQ apresentaram redução significativa no grupo contínuo.

Tabela 8 – Características antropométricas e etárias dos indivíduos submetidos aos diferentes tipos de treinamento físico aeróbio

	4x1 (n=25)		4x4 (n=26)		Contínuo (n=19)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Idade (anos)	45,2(11,3)		43,3(8,2)		47,2(11,1)	
MC (kg)	90,4	90,3	81,6	80,7	83,4	82,1
	(17,5)	(18,5)	(14,6)	(14,9)	(12,4)	(13,6)*
IMC (kg/m ²)	32,7	32,8	31,4	31,1	31,3	30,8
	(5,4)	(5,7)	(3,5)	(3,5)*	(3,2)	(3,6)*
% Gordura	40,6	40,7	42,5	41,9	39,5	38,4
	(10,1)	(9,7)	(6,3)	(6,5)	(6,8)	(6,4)*
Gordura	11,5	11,3	10,6	10,5	11,9	11,4
Visceral (cm ²)	(3,9)	(4,0)	(4,0)	(4,1)	(5,0)	(5,2)*
% Massa	27,1	27,3	25,3	25,5	27,0	27,5
Muscular	(5,8)	(5,8)	(3,7)	(3,8)	(4,0)	(3,8)
CC (cm)	99,7	98,3	93,6	91,1	93,5	89,5
	(13,4)	(13,2)	(9,6)	(11,4)*	(12,2)	(13,0)*

continua

conclusão

	4x1 (n=25)		4x4 (n=26)		Contínuo (n=19)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
CQ (cm)	114,5	113,7	112,2	111,2	113,0	110,9
	(9,4)	(11,4)	(8,1)	(8,2)	(5,3)	(5,8)*

Os dados estão apresentados como média (DP). MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril. *p < 0,05 pós versus pré (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.

Os dados de PAS e PAD e a análise bioquímica do sangue podem ser observados na tabela 9. A PAS apresentou uma redução significativa após o período de treinamento no grupo 4x1 e os níveis de HDL-c aumentou no grupo contínuo após a intervenção. Já os níveis de colesterol total e LDL-c apresentaram alterações significativas no grupo 4x4.

Tabela 9 – Análise sanguínea e pressão arterial sistêmica dos indivíduos submetidos aos diferentes tipos de treinamento aeróbio

	4x1 (n=25)		4x4 (n=26)		Contínuo (n=19)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
PAS (mmHg)	123,4	118,2	121,7	123,4	127,5	124,5
	(15,7)	(13,7)*	(12,7)	(17,1)	(11,0)	(13,2)
PAD (mmHg)	74,8	72,2	77,1	74,6	76,0	74,0
	(11,2)	(10,0)	(8,8)	(7,9)	(10,2)	(8,6)
Glicemia	93,5	96,7	88,7	93,0	97,3	99,6
(mg/dL)	(12,6)	(15,6)	(10,9)	(19,6)	(18,1)	(14,0)
HDL-c	48,2	51,1	44,5	46,8	49,8	54,5
(mg/dL)	(7,3)	(7,4)	(12,9)	(13,2)	(12,5)	(13,5)*
Triglicérides	107,0	112,4	113,9	102,8	118,0	107,4
(mg/dL)	(47,0)	(51,4)	(69,2)	(54,3)	(61,2)	(60,3)
Colesterol	196,3	204,3	185,4	205,8	206,7	212,6
total (mg/dL)	(18,8)	(27,8)	(26,3)	(46,4)*	(30,3)	(26,9)
LDL-c	126,6	130,7	118,1	138,4	133,3	136,6
(mg/dL)	(18,9)	(29,1)	(23,5)	(43,1)*	(29,7)	(24,0)
Ácido úrico	4,4	4,1	4,2	4,5	5,0	5,0
(mg/dL)	(1,7)	(1,5)	(1,4)	(1,5)	(1,7)	(1,4)

Os dados estão apresentados como média (DP). PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; *p < 0,05 pós versus pré (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.

Os valores de leptina plasmática não diferiram entre os grupos após as 16 semanas de treinamento ($p>0,05$). Somente no grupo 4x4 houve uma redução significativa após a intervenção ($p<0,05$) (Figura 27).

Figura 27 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo sobre o nível plasmático de leptina

* $p < 0,05$ pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

Na figura 28 são apresentadas as variáveis analisadas durante o TCPE. Após a intervenção houve redução significativa da FCrep nos grupos 4x4 e contínuo comparado ao momento pré. A FCrep do grupo 4x1 no momento pré foi estatisticamente diferente do grupo contínuo no mesmo momento. A FCmáx e a FCrecup não apresentaram diferenças significativas entre o momento pré e momento pós. O consumo de oxigênio na economia do esforço (VO₂ec) reduziu somente no grupo 4x4 após a intervenção. Já para o consumo de oxigênio no pico do esforço foi possível observar diferença significativa somente no grupo contínuo. A razão de troca respiratória se elevou após o período de treinamento com diferenças significativas nos grupos 4x1 e 4x4.

Figura 28 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo sobre a aptidão física

FCrep: frequência cardíaca no repouso; FCmáx: frequência cardíaca no máximo do esforço; FCrecup: frequência cardíaca na recuperação; VO2ec: consumo de oxigênio na economia do esforço; VO2pico: consumo pico do oxigênio no esforço máximo; RER: razão de troca respiratória. *p < 0,05 pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). #p < 0,05 *versus* contínuo no mesmo momento. Modelo linear geral com efeitos mistos.

Fonte: produção do autor.

A figura 29 apresenta os índices de VFC analisados no momento repouso. Os índices SD1, SD2 e RMSSD, que representam a dispersão da VFC, caracterizando o predomínio parassimpático sobre o coração, aumentaram após o período de intervenção, sendo que os grupos 4x4 e contínuo tiveram diferença significativa entre os momentos pré e pós intervenção. Não foi possível evidenciar diferenças nos índices analisados no domínio da frequência. Adicionalmente não houve diferença entre os grupos de treinamento nestas variáveis.

Figura 29 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo sobre a variabilidade da frequência cardíaca

SD: desvio padrão; RMSSD: raiz quadrada da média dos intervalos RR adjacentes; LF: baixa frequência; HF: alta frequência. *p < 0,05 pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). #p < 0,05 *versus* contínuo no mesmo momento. Modelo linear geral com efeitos mistos.

Fonte: produção do autor.

5.3 Influência das variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu) no efeito de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade

Nesta seção estão descritos a influência dos polimorfismos dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgicos (Arg16Gly e Gln27Glu) nos parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para SM. Não foi possível observar diferenças entre os grupos antes da intervenção em nenhum dos parâmetros de saúde analisados. Na tabela 10 pode ser observada a frequência dos genótipos do polimorfismo rs5186 do gene AGTR1, rs4730153 do gene NAMPT, rs1130214 do gene AKT1, rs1137101 do gene LEPR, rs1042713 da variante Arg16Gly e rs1042714 da variante Gln27Glu.

É importante destacar que a amostra estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg (OCTAVIO-AGUILAR; RAMOS-FRÍAS, 2014) para as frequências genotípicas dos genes AGTR1 ($p=0,72$), NAMPT ($p=0,76$), AKT1 ($p=0,10$), LEPR ($p=0,82$) e Arg16Gly ($p=0,29$). O gene Gln27Glu não estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0,001$).

Tabela 10 – Frequência dos genótipos das variantes genéticas investigadas no presente estudo

Genótipos	%	<i>p</i>
AGTR1		
AA	64,1	0,72
AC	30,7	
CC	5,2	
NAMPT		
AA	23,8	0,76
AG	47,6	
GG	28,6	
AKT1		
CC	57,1	0,10

continua

		conclusão
Genótipos	%	<i>p</i>
AC	37,2	
AA	5,7	
LEPR		
AA	17,9	0,82
AG	46,4	
GG	35,7	
Arg16Gly		
GG	37,5	0,29
AG	42,1	
AA	20,4	
Gln27Glu		
CC	45,6	0,001
CG	28,0	
GG	26,4	

Equilíbrio de Hardy-Weinberg. $P < 0,05$. Teste qui-quadrado.

Foi possível observar diferenças entre os grupos sem e com o alelo polimórfico após a intervenção para PAS considerando o gene AGTR1 e o grupo 4x1. O treinamento intervalado de alta intensidade (4x1) promoveu redução significativa no grupo homozigoto sem o alelo polimórfico. E ainda após a intervenção os níveis da PAS no grupo homozigoto sem o alelo polimórfico estavam menores comparados aos do grupo contínuo no mesmo grupo e momento. Para a PAD não foi possível observar diferenças entre os grupos (Figura 30).

Figura 30 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene AGTR1

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. * $p < 0,05$ pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). # $p < 0,05$ *versus* contínuo no mesmo grupo e momento. Modelo linear geral com efeitos mistos.

Fonte: produção do autor.

No grupo 4x4, o IMC reduziu significativamente no grupo homozigoto sem o alelo polimórfico e a CC reduziu em ambos os genótipos. Já no grupo contínuo a CC reduziu após a intervenção no grupo homozigoto sem o alelo polimórfico (Figura 31).

Figura 31 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC) e circunferência de cintura (CC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene AGTR1

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura. * $p < 0,05$ pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

O treinamento intervalado de alta intensidade (4x4) foi efetivo em reduzir o IMC e a CC independentemente do genótipo (sem ou com o alelo de risco) para a variante do gene NAMPT. No grupo contínuo, a CC reduziu independentemente do genótipo (sem ou com o alelo de risco) e indivíduos com o alelo polimórfico reduziram o IMC neste grupo de treinamento. Não foi possível observar diferenças para a gordura visceral em nenhum dos grupos de treinamento (Figura 32).

Figura 32 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC) e gordura visceral de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene NAMPT

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura. *p < 0,05 pós versus pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

Para as variáveis do sangue também não foi possível observar alterações significativas após a intervenção (Figura 33).

Figura 33 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbico intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo nos níveis de triglicérides, colesterol total e glicemia de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene NAMPT

* $p < 0,05$ pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

Ao analisarmos a variante genética do gene AKT1, observamos que o grupo 4x1 com o alelo polimórfico reduziu a CC. No grupo 4x4 independentemente do genótipo houve redução significativa para o IMC e CC. Os valores de glicemia antes da intervenção no grupo 4x4 com o alelo polimórfico foram inferiores comparado ao grupo contínuo no mesmo grupo e momento. Já no grupo contínuo não foi observado o genótipo CC e houve uma redução significativa na CC em indivíduos com o alelo polimórfico (Figura 34).

Figura 34 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC) e glicemia de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene AKT1

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura. * $p < 0,05$ pós versus pré da intervenção (mesmo grupo). & $p < 0,05$ versus contínuo no mesmo grupo e momento. Modelo linear geral com efeitos mistos.

Fonte: produção do autor.

O alelo polimórfico da variante genética do gene LEPR apresentou uma redução significativa do IMC e CC no grupo 4x4 e uma redução significativa da CC no grupo contínuo. Os valores plasmáticos de leptina não apresentaram alterações significativas ao considerarmos os genótipos e o grupo de treinamento (Figura 35).

Figura 35 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC) e glicemia de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene LEPR

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura. *p < 0,05 pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

Para a variante genética Arg16Gly, foi possível observar uma redução significativa para o IMC e CC independentemente do genótipo (sem ou com o alelo de risco) no grupo 4x4. No grupo contínuo houve uma redução do IMC no grupo com o alelo polimórfico e redução da CC independentemente do genótipo (Figura 36).

Figura 36 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC) e circunferência de cintura (CC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Arg16Gly

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura. *p < 0,05 pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo); Modelo linear geral com efeitos mistos.

Fonte: produção do autor.

A PAS reduziu no grupo com alelo polimórfico e a PAD reduziu no grupo sem o alelo polimórfico no grupo 4x1. Nos grupos 4x4 e contínuo não houve alterações dos níveis pressóricos (Figura 37).

Figura 37 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Arg16Gly

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. * $p < 0,05$ pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

Para as variáveis analisadas durante o teste cardiopulmonar de exercício, foi possível observar aumento do consumo de oxigênio no pico do esforço em indivíduos com o alelo polimórfico no grupo 4x1 e contínuo e redução da frequência cardíaca em repouso independentemente do genótipo no grupo 4x4 e contínuo (Figura 38).

Figura 38 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no VO2Pico, FC repouso e FC de recuperação de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Arg16Gly

VO2pico: consumo pico do oxigênio no esforço máximo; FCrep: frequência cardíaca no repouso; FCrecup: frequência cardíaca na recuperação. *p < 0,05 pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos. Fonte: produção do autor.

As variáveis de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e frequência apresentaram alterações significantes de acordo com o genótipo e o tipo de treinamento físico. Foi possível observar aumento dos índices SD1 e SD2 para o grupo sem o alelo polimórfico que realizou o treinamento 4x1. Similar ao grupo 4x1 houve aumento dos índices SD1, SD2 e RMSSD para o grupo sem o alelo polimórfico que realizou o treinamento 4x4 e ainda redução no índice RMSSD neste grupo nos indivíduos com o alelo polimórfico. No grupo contínuo, foi possível observar aumento do índice SD1 nos indivíduos com o alelo polimórfico (Figura 39).

Figura 39 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Arg16Gly

SD: desvio padrão; RMSSD: raiz quadrada da média dos intervalos RR adjacentes. *p < 0,05 pós versus pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos. Fonte: produção do autor.

No domínio da frequência houve um aumento do índice *low frequency* (LF) no grupo com o alelo polimórfico que realizou o treinamento 4x1. Para as demais variáveis não foi possível observar diferenças significativas (Figura 40).

Figura 40 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Arg16Gly

LF: baixa frequência; HF: alta frequência. * $p < 0,05$ pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos. Fonte: produção do autor.

Para a variante genética do gene Gln27Glu, foi possível observar uma redução significativa na CC em indivíduos com o alelo polimórfico no grupo 4x4 e no grupo contínuo (Figura 41).

Figura 41 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbico intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no índice de massa corporal (IMC) e circunferência de cintura (CC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Gln27Glu

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura. *p < 0,05 pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo); Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

A PAS e a PAD reduziram no grupo sem o alelo polimórfico que realizou o treinamento 4x1. Nos grupos 4x4 e contínuo não houve alterações dos níveis pressóricos (Figura 42).

Figura 42 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Gln27Glu

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. *p < 0,05 pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

Para as variáveis analisadas durante o teste cardiopulmonar de exercício, foi possível observar aumento do consumo de oxigênio no pico do esforço em indivíduos com o alelo polimórfico no grupo 4x4, redução da frequência cardíaca em repouso em nos grupos 4x4 e contínuo independentemente do genótipo (sem ou com o alelo polimórfico) e redução da frequência cardíaca de recuperação em indivíduos com alelo polimórfico no grupo 4x4. Em relação ao grupo contínuo houve aumento do consumo de oxigênio no pico do esforço em indivíduos com o alelo polimórfico e redução da frequência cardíaca em repouso independentemente do genótipo. No grupo 4x1 não foi possível observar diferenças significativas (Figura 43).

Figura 43 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo no VO2Pico, FC repouso e FC de recuperação de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Gln27Glu

VO2pico: consumo pico do oxigênio no esforço máximo; FCrep: frequência cardíaca no repouso; FCrecup: frequência cardíaca na recuperação. *p < 0,05 pós versus pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.

Fonte: produção do autor.

As variáveis de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e frequência apresentaram alterações significantes de acordo com o genótipo e o tipo de treinamento físico. Foi possível observar aumento do índice RMSSD para o grupo com o alelo polimórfico que realizou o treinamento 4x1. Em relação ao grupo 4x4 houve aumento dos índices RMSSD e SD2 independentemente do genótipo (sem ou com o alelo polimórfico) e aumento do índice SD1 para o grupo sem o alelo polimórfico. No grupo contínuo, foi possível observar aumento do índice RMSSD independentemente do genótipo (sem ou com o alelo polimórfico) (Figura 44).

Figura 44 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Gln27Glu

SD: desvio padrão; RMSSD: raiz quadrada da média dos intervalos RR adjacentes. *p < 0,05 pós *versus* pré da intervenção (mesmo grupo). Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

Para as variáveis analisadas no domínio da frequência não foi possível observar alterações significativas (Figura 45).

Figura 45 – Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de acordo com os grupos formados sem e com o alelo polimórfico do gene Gln27Glu

LF: baixa frequência; HF: alta frequência. * $p < 0,05$ pós versus pré da intervenção (mesmo grupo).
Modelo linear geral com efeitos mistos.
Fonte: produção do autor.

6. SUMÁRIO DOS RESULTADOS

Nas tabelas 11 e 12 estão descritos os sumários dos resultados referentes aos efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo e os efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo de acordo com os subgrupos formados sem e com o alelo polimórfico das variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR, $\beta 2$ adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu), respectivamente. A seta ($\uparrow$) representa aumento e a seta ($\downarrow$) representa redução do parâmetro de saúde após a intervenção.

Tabela 11 – Sumário dos resultados: Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo dos 70 participantes nas variáveis antropométricas, composição corporal, pressão arterial, variáveis sanguíneas, aptidão física e variabilidade da frequência cardíaca

	4x1	4x4	Contínuo
Variáveis antropométricas			
MC (kg)			↓
IMC (kg/m ²)		↓	↓
CC (cm)		↓	↓
CQ (cm)			↓
Composição corporal			
% Gordura			↓
Gordura visceral (cm ²)			↓
Pressão arterial			
PAS (mmHg)	↓		
PAD (mmHg)			
Análise sanguínea			
HDL (mg/dL)			↑
LDL (mg/dL)		↑	
Colesterol total (mg/dL)		↑	
Leptina (ng/mL)		↓	
Aptidão física			
FCrep (bpm)		↓	↓
VO2ec (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)		↓	
VO2pico (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)			↑
Variabilidade da frequência cardíaca			
cardíaca			
RMSSD (ms)		↑	↑
SD1 (ms)		↑	↑
SD2 (ms)	↑	↑	↑

MC: massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FCrep: frequência cardíaca no repouso; VO2ec: consumo do oxigênio na economia do esforço; VO2pico: consumo pico do oxigênio no esforço máximo; RMSSD: raiz quadrada da média dos intervalos RR adjacentes; SD: desvio padrão.

Tabela 12 – Sumário dos resultados: Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo dos 70 participantes de acordo com os subgrupos formados sem e com o alelo polimórfico das variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu)

	4x1	4x4	Contínuo
AGTR1			
AA	↓PAS	↓IMC, ↓CC	↓CC
AC+CC		↓CC	
NAMPT			
AA		↓IMC, ↓CC	↓CC
AG+GG		↓IMC, ↓CC	
AKT1			
CC	↓CC	↓IMC, ↓CC	↓CC
AC+AA		↓IMC, ↓CC	
LEPR			
AA			
AG+GG		↓IMC, ↓CC	↓CC
Arg16Gly			
GG	↓PAD, ↑SD1, ↑SD2	↓FCrep, ↑RMSSD, ↑SD1, ↑SD2	↓FCrep
AG+AA	↓PAS, ↑VO2pico	↓FCrep, ↑RMSSD	↑VO2pico, ↑SD1, ↓FCrep
Gln27GLU			
CC	↓PAS, ↓PAD	↓FCrep, ↑RMSSD, ↑SD1, ↑SD2	↓FCrep, ↑RMSSD,
CG+GG		↑VO2pico, ↓FCrep, ↑SD2, ↑RMSSD, ↓FCrecup	↑VO2pico, ↓FCrep, ↑RMSSD

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; SD: desvio padrão; RMSSD: raiz quadrada da média dos intervalos RR adjacentes; VO2pico: consumo pico do oxigênio no esforço máximo; FCrep: frequência cardíaca no repouso; FCrecup: frequência cardíaca na recuperação.

7. DISCUSSÃO

O objetivo geral do presente estudo foi avaliar os efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade sobre parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica e ainda verificar a influência de variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e receptores β 2 adrenérgicos (Arg16Gly e Gln27Glu) em resposta a 16 semanas do treinamento físico. Os principais achados foram:

a) Não há diferenças entre os grupos de treinamentos para a grande maioria dos parâmetros de saúde avaliados, com exceção da frequência cardíaca em repouso que estava mais elevada no grupo contínuo comparado ao grupo 4x1 antes do treinamento;

b) Os grupos 4x4 e contínuo foram eficazes na redução de variáveis antropométricas e de composição corporal;

b) O grupo 4x4 reduziu os níveis plasmáticos de leptina;

d) Os grupos 4x4 e contínuo foram eficazes na melhora da aptidão física e variabilidade da frequência cardíaca;

e) Houve associação das variantes genéticas com parte da magnitude de respostas dos parâmetros de saúde investigados, conforme demonstrado na tabela 12;

Muitos estudos têm investigado a influência do HIIT e contínuo sobre a obesidade e fatores cardiometabólicos (MATSUO et al., 2015; KEMMLER et al., 2014; SOSNER et al., 2016), doenças coronarianas (GUIRAUD et al., 2012) e diabetes mellitus 2 (AGUILERA et al., 2015). Guiraud et al. (2012), em um artigo de revisão, por exemplo, referenciaram as adaptações do HIIT em pacientes com DAC, insuficiência cardíaca (IC) e SM, discutindo suas aplicações práticas. Os autores enfatizaram que o HIIT parece ser um protocolo seguro e eficiente em pacientes com DAC e IC estáveis, podendo melhorar a aderência ao treinamento físico.

7.1 Efeitos de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo nos parâmetros de saúde dos participantes

O excesso de adiposidade está associado com múltiplos marcadores cardiometabólicos e autonômicos, os quais aumentam o risco de DCVs independentemente de resistência à insulina e gordura visceral abdominal (LEE et al., 2015). Sendo a inatividade física um dos fatores de maior impacto associado com obesidade e baixa aptidão física e preditor independente para mortalidade (BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012), a prática regular de exercício físico torna-se uma estratégia efetiva para reduzir o peso corporal e melhorar a saúde. No presente estudo, não foi possível observar diferenças significativas entre os grupos de treinamento, mas é possível evidenciar a efetividade dos treinamentos 4x4 e contínuo na redução de medidas antropométricas e composição corporal após as 16 semanas de treinamento físico (Tabela 8).

Matsuo et al. (2015), também investigaram o efeito do HIIT seguido de uma dieta hipocalórica nos fatores de risco para SM em homens. Os autores reportaram que o HIIT mesmo com menor volume do que o treinamento contínuo possui efeitos similares na composição corporal e HDL-c. E ainda que o consumo de oxigênio tem maior melhora no HIIT. No presente estudo foi observado que o treinamento contínuo foi efetivo em melhorar o consumo de oxigênio no pico do esforço comparado ao HIIT e foi possível observar melhora do consumo de oxigênio na economia do esforço e ainda redução da frequência cardíaca em repouso no grupo 4x4 (Figura 28). Fisher et al. (2015), compararam os efeitos de seis semanas de HIIT e contínuo na composição corporal, pressão arterial, sensibilidade à insulina, perfil lipídico e aptidão cardiovascular em 28 homens sedentários com sobrepeso/obesidade. Os autores também reportaram que o HIIT e contínuo foram associados com melhora da saúde cardiometabólica, sendo que o aumento da aptidão cardiovascular no contínuo foi superior comparado ao HIIT. Em recente metanálise, Türk et al. (2017) mostraram a superioridade do HIIT em relação à aptidão cardiopulmonar e composição corporal de indivíduos obesos quando comparado ao treinamento tradicional de baixa intensidade. Alguns autores reportaram efeitos similares ou melhores do HIIT para redução do peso corporal comparado ao treinamento contínuo, mas a comparação direta dos resultados deve ser cautelosa, pois há uma grande variação dos protocolos de HIIT. Parece que para indivíduos obesos o HIIT é percebido como mais prazeroso do que o treinamento contínuo (KONG et al., 2016). Esse fato pode ser interpretado

subjetivamente na presente pesquisa, uma vez que foi observado maior desistência no grupo de treinamento contínuo (48,2%) comparado ao HIIT (4x1: 25,6% e 4x4:26,2 %) (Figura 26).

Com a progressão da obesidade, graves alterações inflamatórias favorecem um baixo grau de inflamação caracterizado por um desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias (GEROSA-NETO et al., 2016). A leptina é uma potente adipocina que reduz o apetite, promove perda de peso e aumenta o dispêndio energético via receptores do sistema nervoso central (FALCÃO-PIRES et al., 2012), porém em indivíduos obesos seu aumento vem sendo associado a uma condição de insensibilidade à sua ação (SAINZ et al., 2015). No presente estudo foi possível observar um efeito positivo do treinamento 4x4, com consequente redução dos níveis plasmáticos de leptina após a intervenção (Figura 27). Este achado indica que esta modalidade de HIIT parece ser efetiva em alterar a resistência à leptina em adultos com sobrepeso/obesidade. Racil et al. (2016) também examinaram os efeitos do HIIT e contínuo na aptidão cardiovascular e níveis de leptina em adolescentes obesos. Após 12 semanas de treinamento houve redução nos níveis plasmáticos de leptina em ambos os grupos.

Entre os fatores de risco modificáveis, tais como fumo, obesidade e inatividade física (THAYER et al., 2010), o exercício físico promove adaptações autonômicas positivas, as quais podem ser evidenciadas pelo aumento da modulação parassimpática cardíaca (NOLAN et al., 2008). No presente estudo, foi possível observar alterações positivas nos índices de VFC nos grupos 4x4 e contínuo (Figura 29). Os índices do domínio do tempo RMSSD, SD1 e SD2 aumentaram após as 16 semanas de treinamento em ambos os grupos. Para os índices no domínio da frequência (LF, HF e LF/HF) não foi possível evidenciar diferenças significantes (Figura 29). Ramirez-Vélez et al. (2017) compararam o efeito do HIIT e contínuo nos parâmetros de VFC em adultos fisicamente inativos. Similar ao presente estudo, os autores reportaram aumento parassimpático em ambos os grupos de treinamento. O exercício físico é efetivo em melhorar os índices de VFC por reduzir a atividade do sistema nervoso simpático e aumentar a atividade parassimpática, promovendo importantes alterações funcionais e estruturais sobre o sistema cardiovascular (LEVINE, 1993). Embora não foi possível observar diferenças estatísticas significantes entre os grupos de treinamento, houve aumento clinicamente importante na

autonomia do sistema cardiovascular nos grupos 4x1, 4x4 e contínuo, respectivamente: RMSSD (+25,3%, +36,5%, +33,0%); SD1 (+25,3%, +46,4%, +36,1%); SD2 (+35,0%, +57,8%, +27,3%). Recentemente, Ramos et al. (2017), também analisaram o efeito do HIIT e contínuo sobre os índices de VFC em indivíduos com SM. Nossos achados corroboram com este trabalho, já que os autores reportaram aumento da autonomia cardiovascular em ambas as modalidades de treinamento.

7.2 Influência das variantes genéticas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu) no efeito de diferentes volumes e intensidades do treinamento físico aeróbio intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo

A variabilidade interindividual de resposta ao exercício físico, bem como o fenótipo de doenças relacionadas ao estilo de vida, pode ser influenciada por polimorfismos genéticos (MORI et al., 2009).

No presente estudo foi possível observar que indivíduos com o alelo não polimórfico do gene AGTR1 (alelo A) respondem positivamente para redução da PAS após treinamento intervalado (4x1) (Figura 28). Na literatura, o alelo C (alelo polimórfico) do gene AGTR1 vem sendo associado à hipertensão essencial na população indiana e chinesa (CHANDRA et al., 2014; YANG et al., 2015), sendo que indivíduos homozigotos CC possuem um risco 1,74 maior para desenvolver hipertensão (PARCHWANI et al., 2018). Mehri et al. (2012) também encontraram associação positiva dos polimorfismos do sistema renina-angiotensina, incluindo o A1166C do gene AGTR1, com hipertensão essencial em indivíduos com obesidade. O alelo C do gene AGTR1 também foi associado com obesidade central e dislipidemia (PROCOPICIUC et al., 2010). Nossos achados demonstraram redução do IMC e CC após o treinamento 4x4 e redução da CC após treinamento contínuo em indivíduos homozigotos AA (Figura 28). Em adição, houve redução da CC após treinamento 4x4 em indivíduos que carregam o alelo polimórfico (C), evidenciando uma resposta positiva deste treinamento para indivíduos com o alelo de risco. São poucos os estudos que investigaram a interação gene AGTR1-exercício - Fenty-Stewart et al. (2009), por exemplo, investigaram a influência de variantes do gene AGTR1 e do exercício aeróbio em marcadores do estresse oxidativo em hipertensos. Os autores

reportaram que após seis meses de exercício aeróbio há uma influência dos alelos A/C e sobre os níveis circulantes de angiotensina 2.

Em relação ao gene NAMPT, foi possível observar no presente estudo que a variante rs4730153 não têm influência em variáveis sanguíneas após 16 semanas de treinamento físico (Figura 33). No entanto, ao contrário dos nossos achados, Lai et al. (2013), investigaram a relação da variante rs4730153 com o metabolismo da glicose/lipídios e observaram relação entre o polimorfismo rs4730153 com obesidade e desordens da glicose e metabolismo de lipídios e ainda reportaram que o genótipo GG pode influenciar ajustes no metabolismo da glicose e lipídios, reduzindo os níveis de triglicérides no basal e aumentar a sensibilidade da insulina pós-exercício. Tais diferenças podem ser explicadas por diferenças na etnia e faixa etária da população investigada.

No presente estudo, foi possível observar que o alelo polimórfico e não polimórfico do gene NAMPT reduziu o IMC e CC após treinamento intervalado (4x4). Para o grupo contínuo houve redução do IMC no grupo com o alelo polimórfico e redução da CC em ambos os grupos (sem e com o alelo polimórfico) (Figura 32). É importante enfatizar o efeito positivo dos treinamentos 4x4 e contínuo mesmo em indivíduos que carregam o alelo de risco. Martínez Larrad et al. (2016), investigaram a associação de variantes genéticas do gene NAMPT, incluindo o rs4730153, e o risco cardiovascular em indivíduos obesos. Os autores reportaram que o genótipo AA (sem o alelo polimórfico) parece proteger contra eventos cardiovasculares em indivíduos obesos e não obesos, estimados pelos gráficos de Framingham. E ainda que diferentes polimorfismos no gene da NAMPT podem influenciar a homeostase da glicose em indivíduos obesos.

Outro polimorfismo investigado no presente estudo foi a variante rs1130214 do gene AKT1. Foi possível observar que o alelo polimórfico (alelo C) responde positivamente para redução da CC após treinamento intervalado (4x1) e treinamento contínuo. Já o IMC e CC reduziram no grupo 4x4 em ambos os grupos (sem e com o alelo polimórfico). Para o metabolismo da glicose, não foi possível observar alterações significativas (Figura 34). McKenzie et al. (2011) investigaram a associação desta variante genética com o fenótipo da obesidade e sua resposta ao treinamento aeróbio em idosos caucasianos. Os achados deste estudo corroboram com os dados encontrados na presente pesquisa, uma vez que, o alelo polimórfico respondeu

positivamente ao treinamento aeróbio de 24 semanas.

Os aumentos de leptina sérica, sobretudo nos indivíduos obesos, devem constituir um sinal de alerta para desequilíbrios energéticos de resistência à insulina e distúrbios nos metabolismos da glicose e dos lipídios (MARTINS et al., 2012). Como previamente descrito, os níveis plasmáticos de leptina após o treinamento 4x4 reduziram (Figura 27). No entanto, não foi possível observar a influência da variante genética do receptor de leptina rs1137101 após o treinamento (Figura 35). Marcello et al. (2015) também não encontraram associação entre o gene LEPR e níveis séricos de leptina. Por outro lado, é importante enfatizar que o alelo polimórfico (G) respondeu positivamente para redução do IMC no grupo 4x4 e redução da CC nos grupos 4x4 e contínuo (Figura 35). Huuskonen et al. (2010) investigaram a associação do gene LEPR na composição corporal, desempenho físico e a resposta ao treinamento militar durante oito semanas em jovens saudáveis. Os autores observaram uma redução do IMC após cinco semanas de treinamento em indivíduos que carregam o alelo G e após 8 semanas em indivíduos homozigotos A. Isto pode indicar que os indivíduos homozigotos A não respondem tão bem ao treinamento comparado a indivíduos que carregam o alelo G. Os resultados do presente estudo corroboram tais achados, uma vez que o alelo G foi associado com uma melhor resposta aos treinamentos 4x4 e contínuo. Walsh et al. (2012) também demonstraram maior ganho de volume muscular em indivíduos que carregam o alelo G comparado a indivíduos homozigotos para o alelo A após um programa de treinamento de força.

As variantes genéticas do gene $\beta 2$ adrenérgico Arg16Gly e Gln27Glu também vêm recebendo atenção por estarem sendo associadas a desequilíbrios energéticos, oxidação lipídica e autonomia cardiovascular (SZENDREI et al., 2016; SNYDER; JOHNSON; JOYNER, 2008; KOHLI et al., 2015). Em relação a variante Arg16Gly, no presente estudo, foi possível observar uma redução do IMC e CC em ambos os alelos (A e G) após o treinamento 4x4 e ainda redução do IMC em indivíduos que carregam o alelo A e redução da CC em ambos os alelos após o treinamento contínuo (Figura 36). Em relação à variante Gln27Glu, foi possível observar uma redução do IMC e CC nos indivíduos que carregam o alelo polimórfico (G) após o treinamento 4x4 e redução da CC após o treinamento contínuo para o mesmo alelo (Figura 41). No entanto, os resultados referentes à variante Gln27Glu devem ser vistos com cautela, uma vez que nesta variante as amostras não estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Em recente metanálise, Zhang, Wu e Yu (2014) investigaram a associação das variantes Arg16Gly e Gln27Glu com a susceptibilidade à obesidade. Os estudos analisados revelaram a susceptibilidade da variante Gln27Glu com a obesidade, porém não suportaram qualquer associação para a variante Arg16Gly. No presente estudo, foi possível observar um efeito positivo dos treinamentos 4x4 e contínuo no fenótipo da obesidade em indivíduos que carregam o alelo de risco para a variante Gln27Glu. Rosado; Bressan; Martínez (2015), avaliaram fatores ambientais e a influência das variantes do gene do receptor $\beta 2$ adrenérgico no gasto energético e status nutricional em mulheres obesas. Os autores reportaram que a atividade física para mulheres obesas com o alelo polimórfico (G) pode promover oxidação de gordura. Corroborando com tais achados, no presente estudo o alelo G respondeu melhor ao treinamento 4x4 e contínuo para as variáveis de IMC e CC.

A variante genética Arg16gly também respondeu positivamente para redução da PAS, o alelo não polimórfico (alelo G) apresentou redução na PAD (Figura 37) e houve aumento do VO2pico e dos índices SD1 e SD2 após treinamento intervalado (4x1) (Figuras 38 e 39). O alelo não polimórfico (alelo C) do gene Gln27Glu respondeu positivamente para redução da PAS e PAD após treinamento intervalado (4x1) (Figura 42). Atala et al. (2015) demonstraram que indivíduos que carregam o alelo não polimórfico para a variante Arg16Gly possuem menor FCrep, maior modulação vagal e sensibilidade do barorreflexo do que indivíduos que carregam o alelo polimórfico. Tais observações não foram encontradas para a variante Gln27Glu.

Ao contrário dos achados de Atala et al. (2015), no presente estudo foi possível observar que o alelo polimórfico da variante Arg16Gly aumentou o VO2pico após treinamento contínuo e houve redução da FCrep após treinamento intervalado (4x4) e contínuo em ambos os grupos (sem e com o alelo polimórfico) (Figura 38). O índice RMSSD aumentou em ambos os grupos (sem e com o alelo polimórfico), enquanto os índices SD1 e SD2 aumentaram somente no grupo sem o alelo polimórfico após treinamento intervalado (4x4). Já no grupo contínuo houve aumento do SD1 somente no grupo com o alelo polimórfico (Figura 39).

Para a variante Gln27Glu foi possível observar que o alelo polimórfico aumentou o VO2pico após treinamento 4x4 e contínuo. Houve redução da FCrep após treinamento intervalado (4x4) e contínuo em ambos os grupos (sem e com o alelo polimórfico) e redução da FCrecup no grupo com alelo polimórfico após treinamento

intervalado (4x4) (Figura 43). O índice RMSSD aumentou em ambos os grupos (sem e com o alelo polimórfico) nos grupos 4x4 e contínuo, enquanto o índice SD1 aumentou somente no grupo sem o alelo polimórfico e o índice SD2 aumentou em ambos os grupos (sem e com o alelo polimórfico) após treinamento intervalado (4x4) (Figura 44). Tais diferenças podem ser explicadas pelo fato do trabalho de Atala et al. (2015) ter sido um corte transversal, enquanto o presente estudo analisou a influência das variantes genéticas em resposta a 16 semanas de diferentes volumes e intensidades do treinamento intervalado de alta intensidade e treinamento contínuo.

7.3 Limitações do Estudo

Uma limitação a ser apontada é a ausência de participante no subgrupo com o alelo não polimórfico (C) do gene AKT1 no grupo contínuo e a ausência de participante no subgrupo com o alelo não polimórfico (A) do gene LEPR no grupo 4x4. Apesar dessa limitação, ambos os genes estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg e os resultados são consistentes com outros estudos da literatura e apresentados na Discussão. Esta importante limitação tem relação com reduzido tamanho amostral do estudo.

8. CONCLUSÃO

Em conclusão, o treinamento intervalado de alta intensidade (4x4) e o treinamento contínuo são estratégias com efeitos positivos sobre parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica e que, portanto, devem ser preconizados; já o treinamento intervalado de alta intensidade e baixo volume (4x1) parece não ser uma estratégia com efeitos positivos sobre os parâmetros de saúde investigados, exceto sobre os níveis de pressão arterial sistólica e o índice SD2 de variabilidade da frequência cardíaca.

As variantes genéticas estudadas dos genes AGTR1, NAMPT, AKT1, LEPR e β 2 adrenérgicos podem influenciar na resposta aos diferentes volumes e intensidades de treinamento físico aeróbio utilizados sobre os parâmetros de saúde de indivíduos com fatores de risco para síndrome metabólica, com exceção das variantes dos genes LEPR e NAMPT após 16 semanas de treinamento na modalidade 4x1. Tais resultados são importantes já que futuramente poderá ser possível considerar o perfil genético para prescrever o melhor tipo de treinamento físico voltado para a saúde de cada indivíduo.

REFERÊNCIAS

ABDOLLAHI, M. R. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and metabolic syndrome traits. **Journal of Medical Genetics**, v. 42, n. 5, p. 396–401, 2005.

ABEP. **Critério de classificação econômica Brasil**. Belo horizonte: Associação de Empresas de Pesquisa 2008.

AESCHBACHER, S. et al. Healthy lifestyle and heart rate variability in young adults. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 23, n. 10, p. 1037–1044, 1 jul. 2016.

AGUIAR, F. J. B. et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 85–92, jan. 2013.

AGUILERA EGUÍA, R. A. et al. Effect of high-intensity interval training on the reduction of glycosylated hemoglobin in type-2 diabetic adult patients. **Medwave**, v. 15, n. 2, p. e6079, 5 mar. 2015.

ALI, A. T. et al. Adipocyte and adipogenesis. **European Journal of Cell Biology**, v. 92, n. 6–7, p. 229–236, 2013.

ASHOR, A. W. et al. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: A systematic review, and meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, 2014.

ATALA, M. M. et al. Arg16Gly and Gln27Glu β 2 adrenergic polymorphisms influence cardiac autonomic modulation and baroreflex sensitivity in healthy young Brazilians. **American Journal of Translational Research**, v. 15, n. 1, p. 153–161, 2015.

BAI, Y.; SUN, Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 2, p. 127–136, 2015.

BAYRAMOGLU, A. et al. Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1) Gene A1166C Is Associated with the Risk of Hypertension. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 19, n. 1, p. 14–17, 2014.

BIANCHIM, M. S. et al. Correlation between heart rate variability and pulmonary function adjusted by confounding factors in healthy adults. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 3, p. 1–7, 2016.

BLUHER, M.; MANTZOROS, C. S. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 64, n. 1, p. 131–145, 2015.

BOOTH, F. W.; ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 2, p. 1143–1211, 2012.

BRÄMER, D. et al. Study protocol: prediction of stroke associated infections by markers of autonomic control. **BMC Neurology**, v. 14, p. 9, 2014.

Brasil. Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN na assistência à saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRAY, M.S.; HAGBERG, J. M.; PÉRUSSE, L.; RANKINEN, T.; WOLFARTH, B.; BOUCHARD, C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. **Medicine Science of Sports Exercise**, v. 41, n. 1, p. 35–73, 2009.

BRODDE, O.-E. β -1 and β -2 adrenoceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 117, n. 1, p. 1–29, jan. 2008.

CAO, S. et al. Effects of Exercise on AMPK Signaling and Downstream Components to PI3K in Rat with Type 2 Diabetes. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, 2012.

CAPONI, P. W. et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. **Clinics (São Paulo, Brazil)**, v. 68, n. 7, p. 1010–7, jul. 2013.

CHAN, R. S. M.; WOO, J. Prevention of overweight and obesity: How effective is the current public health approach. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 7, n. 3, p. 765–783, 2010.

CHAGNON, Y. C.; CHUNG, W. K.; PERUSSE, L.; CHAGNON, M.; LEIBEL, R. L.; BOUCHARD, C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene

and human body composition in the Quebec Family Study. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 23, p. 278–286, 1999.

CHANDRA, S. et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: A case-control study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, 2014.

CHANG, C. J. et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. **The American Journal of Medicine**, v. 123, n. 5, p. 432–438, 2010.

CHU, M. et al. Strong association of the polymorphisms in PBEF1 and knee OA risk: a two-stage population-based study in China. **Scientific Reports**, v. 6, p. 19094, 2015.

CIEŚLAK, M.; WOJTCZAK, A.; CIEŚLAK, M. Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the diabetes treatment. **Acta Biochimica Polonica**, v. 62, n. 1, p. 15–21, 2015.

CRICK, F. H. C. Central Dogma of Molecular Biology. **Nature**, v. 227, p. 561–563, 1970.

CROASDELL, A. et al. PPAR γ and the Innate Immune System Mediate the Resolution of Inflammation. **PPAR Research**, v. 2015, n. Figure 1, 2015.

DALZILL, C. et al. Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. **The Canadian Journal of Cardiology**, v. 30, n. 4, p. 434–40, abr. 2014.

DANKEL, S. J.; LOENNEKE, J. P.; LOPRINZI, P. D. The WATCH (Weight Activity and Time Contributes to Health) paradigm and quality of life: the impact of overweight/obesity duration on the association between physical activity and health-related quality of life. **International Journal of Clinical Practice**, p. n/a–n/a, 2016.

DAURIZ, M. et al. Interleukin-6 as a potential positive modulator of human beta-cell function: an exploratory analysis the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 6. **Acta Diabetologica**, v. 53, n. 3, p. 393–402, 2016.

DE ALMEIDA-PITITTO, B. et al. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy**, v. 8, p. 17–28, 2015.

DE CARVALHO VIDIGAL, F. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 1198, 18 dez. 2013.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, v. 14, n. 3, p. 173–94, mar. 1991.

DEVANEY, J. M. et al. AKT1 polymorphisms are associated with risk for metabolic syndrome. **Human Genetics**, v. 129, n. 2, p. 129–139, 2010.

DIMITRIEV, D. A.; SAPEROVA, E. V; DIMITRIEV, A. D. State Anxiety and Nonlinear Dynamics of Heart Rate Variability in Students. **PloS ONE**, v. 11, n. 1, p. e0146131, 2016.

DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 2, p. 98–107, 2011.

DONG, J. G. The role of heart rate variability in sports physiology (Review). **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 11, n. 5, p. 1531–1536, 2016.

DURRER, C. et al. Differential impact of acute high-intensity exercise on circulating endothelial microparticles and insulin resistance between overweight/obese males and females. **PLoS ONE**, v. 10, n. 2, p. 1–16, 2015.

EISENACH, J. H. et al. Arg16/Gly β_2 - adrenergic receptor polymorphism alters the cardiac output response to isometric exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, n. 5, p. 1776–1781, nov. 2005.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, H. RATE VARIABILITY et al. Guidelines Heart rate variability. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381, 1996.

FALCÃO-PIRES, I. et al. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 15–16, p. 880–889, ago. 2012.

FENTY-STEWART, N. et al. Independent and combined influence of *AGTR1* variants and aerobic exercise on oxidative stress in hypertensives. **Blood Pressure**, v. 18, n. 4, p. 204–221, 2009.

FISHER, G. et al. High intensity interval- vs moderate intensity- training for improving cardiometabolic health in overweight or obese males: A Randomized controlled trial. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. 1–15, 2015.

FOURNIER, S. B. et al. Improved arterial-ventricular coupling in metabolic syndrome after exercise training: a pilot study. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 47, n. 1, p. 2–11, jan. 2015.

FRANCOIS, M. E.; LITTLE, J. P. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Spectrum : a publication of the American Diabetes Association**, v. 28, n. 1, p. 39–44, 2015.

FREESE, E. C. et al. Effect of six weeks of sprint interval training on mood and perceived health in women at risk for metabolic syndrome. **Journal of Sport & Exercise Psychology**, v. 36, n. 6, p. 610–618, 2014.

FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. / Insulin resistance associated with obesity: anti-inflammatory effects of physical exercise. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 22, n. 3, p. 139–147, 2014.

FRIEDMAN, J. M.; MANTZOROS, C. S. 20 years of leptin: From the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 64, n. 1, p. 1–4, 2015.

FUKUHARA, A. Visfatin : a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin, **Science**, v. 21, n. 307, p. 426–431, 2005.

GALLETTI, F. et al. Hyperleptinemia is associated with hypertension, systemic inflammation and insulin resistance in overweight but not in normal weight men. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 22, n. 3, p. 300–306, 2012.

GARTEN, A. et al. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 9, p. 1–12, 2015.

GEROSA-NETO, J. et al. Impact of long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 12, n. 6, p. 575–580, 2016.

GIBALA, M. J. et al. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 5, p. 1077–1084, 2012.

GOTTLIEB, M. G. V. **Hipótese da modificação oxidativa na aterosclerose**. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3319&fase=imprime.

GUIRAUD, T. et al. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. **Sports Medicine**, v. 42, n. 7, p. 587–605, jul. 2012.

HALLE, J. W.; GABLER-HALLE, D.; CHUNG, Y. B. Effects of a peer-mediated aerobic conditioning program on fitness levels of youth with mental retardation: two systematic replications. **Mental Retardation**, v. 37, n. 6, p. 435–48, dez. 1999.

HANEFELD, M. et al. The metabolic vascular syndrome - guide to an individualized treatment. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, p. 1–13, 2016.

HAQQ, L. et al. The effect of lifestyle intervention on body composition, glycemic control, and cardiorespiratory fitness in polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 25, n. 6, p. 533–40, dez. 2015.

HARAM, P. M. et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. **Cardiovascular Research**, v. 81, n. 4, p. 723–732, 2009.

HELLSTRÖM, L. et al. The different effects of a Gln27Glu beta 2-adrenoceptor gene polymorphism on obesity in males and in females. **Journal of Internal Medicine**, v. 245, n. 3, p. 253–9, mar. 1999.

HOIT, B. D. et al. beta2-adrenergic receptor polymorphisms at amino acid 16 differentially influence agonist-stimulated blood pressure and peripheral blood flow in normal individuals. **American Heart Journal**, v. 139, n. 3, p. 537–42, mar. 2000.

HOWLEY, E. T.; BASSETT, D. R.; WELCH, H. G. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 27, n. 9, p. 1292–301, set. 1995.

HUUSKONEN, A. et al. Genetic variations of leptin and leptin receptor are associated with body composition changes in response to physical training. **Cell Biochemistry and Function**, v. 28, n. 4, p. 306–312, jun. 2010.

IBEKWE, R. Modifiable risk factors of hypertension and socio-demographic profile in oghara, delta state; prevalence and correlates. **Annals of Medical and Health Sciences Research**, v. 5, n. 1, p. 71–7, 2015.

JARCZOK, M. N. et al. Heart rate variability is associated with glycemic status after controlling for components of the metabolic syndrome. **International Journal of Cardiology**, v. 167, n. 3, p. 855–861, 2013.

JOHNSON, A. R.; MILNER, J. J.; MAKOWSKI, L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. **Immunological Reviews**, v. 249, n. 1, p. 218–238, 2013.

JOYNER, J. MICHAEL; BARNES, N. JILL; HART, C. EMMA; WALLIN, GUNNAR B.; CHARKOUDIAN, N. Interact in Humans. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 1, p. 193–215, 2016.

KAPLAN, N. The deadly quartet. **Archives of Internal Medicine journal**, v. 149, n. Fig 2, p. 1514–1520, 1989.

KASSI, E. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC Medicine**, v. 9, n. 1, p. 48, 2011.

KEMMLER, W. et al. High versus moderate intensity running exercise to impact cardiometabolic risk factors: The randomized controlled rush-study. **BioMed Research International**, v. 2014, n. I, 2014.

KLEIN-ESPINOLA, CHRISTINE; GORI, TOMMASO; BLANKENBERG, STEFAN; MUNZEL, T. 2 Department of Internal Medicine, University Medical Center of the Johannes, Gutenberg-University Mainz, Germany. **Frontiers in Bioscience**, v. 16, p. 1663–1674, 2011.

KOCELAK, P. et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase levels in hypertensive elderly - Results from the PolSenior substudy. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2015.

KOHLI, U. et al. Genetic variation in alpha 2 -adrenoreceptors and heart rate recovery after exercise. **Physiological Genomics**, v. 47, n. 9, p. 400–406, set. 2015.

KONG, X. et al. Obesity-related genomic loci are associated with type 2 diabetes in a han Chinese population. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, 2014.

KONG, Z. et al. Comparison of high-intensity interval training and moderate-to-vigorous continuous training for cardiometabolic health and exercise enjoyment in obese young women: a randomized controlled trial. **PLOS ONE**, v. 11, n. 7, p. e0158589, 1 jul. 2016.

KURAJOH, M. et al. Plasma leptin level is associated with cardiac autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: HSCAA study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 14, p. 117, jan. 2015.

KURL, S. et al. Metabolic syndrome and the risk of sudden cardiac death in middle-aged men. **International Journal of Cardiology**, v. 203, p. 792–797, 2016.

KWON, H.; PESSIN, J. E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. **Frontiers in Endocrinology**, v. 4, n. JUN, p. 1–13, 2013.

LAFONTAN, M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. **Diabetes & Metabolism**, v. 40, n. 1, p. 16–28, fev. 2014.

LAI, A.; CHEN, W.; HELM, K. Effects of visfatin gene polymorphism rs4730153 on exercise-induced weight loss of obese children and adolescents of han chinese. **International Journal of Biological Sciences**, v. 9, n. 1, p. 16–21, 2013.

LARSEN, I. et al. High- and moderate-intensity aerobic exercise and excess post-exercise oxygen consumption in men with metabolic syndrome. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 24, n. 3, p. e174–9, jun. 2014.

LEE JJ et al. Ectopic adiposity is associated with autonomic risk factors and subclinical cardiovascular disease in young adults. **Obesity (Silver Spring)**, v. 23, n. 10, p. 2030–20136, 2015.

LEE, H.; KIM, B.-H. Physical activity disparities by socioeconomic status among metabolic syndrome patients: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 12, n. 1, p. 10, 2016.

LEITE, L.; ROCHA, É.; NETO, J. Obesidade: uma doença inflamatória. **Revista Ciência & Saúde**, v. 2, p. 85–95, 2009.

LEVELT, E. et al. Ectopic and visceral fat deposition in lean and obese patients with type 2 diabetes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 68, n. 1, p. 53–63, 2016.

LEVINE, B. D. Regulation of central blood volume and cardiac filling in endurance athletes: the Frank-Starling mechanism as a determinant of orthostatic tolerance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 25, n. 6, p. 727–32, jun. 1993.

LIU, D.-X. et al. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: An update meta-analysis based on 28,952 subjects. **Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 16, n. 4, p. 898–909, 2015.

LOHMEIER, T. E.; ILIESCU, R. The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure. **Physiology (Bethesda, Md.)**, v. 30, n. 2, p. 148–58, mar. 2015.

MADSEN, S. M. et al. Functional and structural vascular adaptations following 8 weeks of low volume high intensity interval training in lower leg of type 2 diabetes patients and individuals at high risk of metabolic syndrome. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 3455, n. October, p. 1–9, 2015.

MARCELLO, M. A. et al. Polymorphism in LEP and LEPR May Modify Leptin Levels and Represent Risk Factors for Thyroid Cancer. **International Journal of Endocrinology**, v. 2015, p. 173218, 2015.

MARTÍN-CORDERO, L. et al. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: effect of exercise. **Cardiovascular Diabetology**, v. 10, n. 2005, p. 42, 2011.

MARTÍNEZ LARRAD, M. T. et al. Obesity and cardiovascular risk: variations in visfatin gene can modify the obesity associated cardiovascular risk. results from the segovia population based-study. Spain. **PloS ONE**, v. 11, n. 5, p. e0153976, 2016.

MARTINS, C. et al. High-intensity interval training and isocaloric moderate-intensity continuous training result in similar improvements in body composition and fitness in obese individuals. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 26, n. 3, p. 197–204, jun. 2016.

MARTINS, M. DO C.; LIMA FALEIRO, L.; FONSECA, A. Relação entre a leptina, a massa corporal e a síndrome metabólica numa amostra da população adulta. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, n. 11, p. 711–719, nov. 2012.

MATSUDO, S. et al. Questinário internacional de atividade física(IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 05–18, 2001.

MATSUO, T. et al. Effect of aerobic exercise training followed by a low-calorie diet on metabolic syndrome risk factors in men. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 9, p. 832–838, 2015.

MCKENZIE, J. A. et al. AKT1 G205T genotype influences obesity-related metabolic phenotypes and their responses to aerobic exercise training in older Caucasians. **Experimental Physiology**, v. 96, n. 3, p. 338–347, 2011.

MEEUSEN, J. W. et al. Reliability of calculated low-density lipoprotein cholesterol. **American Journal of Cardiology**, v. 116, n. 4, p. 538–540, 2015.

MEHRI, S. et al. Renin-Angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. **Molecular Biology Reports**, v. 39, n. 4, p. 4059–4065, 2012.

MEIRHAEGHE, A. et al. The effect of the gly16arg polymorphism of the β_2 -adrenergic receptor gene on plasma free fatty acid levels is modulated by physical activity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 12, p. 5881–5887, dez. 2001.

MILLER, S. A.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, v. 16, n. 3, p. 1215, 1988.

MISHRA, A. et al. Role of angiotensin II type (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. **Indian Heart Journal**, v. 67, n. 3, p. 214–221, 2015.

MÖLLER, K. et al. Influence of weight reduction on blood levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and oxylipins in obese subjects. **Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids**, v. 106, p. 39–49, 2015.

MORADI, M. et al. AT1R A1166C variants in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. **Journal of Nephropathology**, v. 4, n. 3, p. 69–76, 2015.

MORALES OLIVAS, F. J.; ESTAÑ YAGO, L. Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. **Hipertension y Riesgo Vascular**, v. 27, n. 5, p. 211–217, 2010.

MORI, M. et al. Genetic basis of inter-individual variability in the effects of exercise on the alleviation of lifestyle-related diseases. **The Journal of Physiology**, v. 587, n. 23, p. 5577–5584, 1 dez. 2009.

MÜNZBERG, H.; MORRISON, C. D. Structure, production and signaling of leptin. **Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 13–23, jan. 2015.

NATHAN, D. M. Diabetes. **Journal of the American Medical Association**, v. 314, n. 10, p. 1052, 2015.

NAVARRO, G.; ARDILES, L. Obesidad y enfermedad renal crónica: Una peligrosa asociación. **Revista Médica de Chile**, v. 143, n. 1, p. 77–84, jan. 2015.

NOLAN, R. P.; JONG, P.; BARRY-BIANCHI, S. M.; TANAKA, T. H.; FLORAS, J. S.; Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 15, p. 386–396, 2008.

NUNZIATA, A. et al. Estimated prevalence of potentially damaging variants in the leptin gene. **Molecular and Cellular Pediatrics**, v. 4, n. 1, p. 10, 3 nov. 2017.

OCTAVIO-AGUILAR, P.; RAMOS-FRÍAS, J. Application of population genetics in the field of medicine. **Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud**, v. 34, n. 2, p. 171–9, 2014.

OLIVEIRA, G. B. DE F.; FRANÇA, J. Í. D.; PIEGAS, L. S. Serum adiponectin and cardiometabolic risk in patients with acute coronary syndromes. **Arquivos brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 5, p. 399–409, 2013.

ORNELLAS, F. et al. Combined parental obesity augments single-parent obesity effects on hypothalamus inflammation, leptin signaling (JAK/STAT), hyperphagia, and obesity in the adult mice offspring. **Physiology and Behavior**, v. 153, p. 47–55, 2016.

OTTOBELLI CHIELLE, E. et al. Adipocytokines, inflammatory and oxidative stress markers of clinical relevance altered in young overweight/obese subjects. **Clinical Biochemistry**, v. 49, n. 7, p. 548–553, 2016.

PAN, H.; GUO, J.; SU, Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. **Physiology and Behavior**, v. 130, p. 157–69, 2014.

PARCHWANI, D. N. et al. Analysis of association of angiotensin ii type 1 receptor gene a1166c gene polymorphism with essential hypertension. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 33, n. 1, p. 53–60, 13 jan. 2018.

PAULA, M.; HOLGUÍN, V.; BURBANO, C. Prevalencia de síndrome metabólico en el personal de la Universidad Internacional del Ecuador , sede principal , periodo 2014-2015. v. 32, n. 6, p. 2684–2691, 2015.

PEDERSEN, A. et al. Haemostatic biomarkers are associated with long-term recurrent vascular events after ischaemic stroke. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 116, n. 3, p. 1–7, 2016.

POVEL, C. M. et al. Genetic variants and the metabolic syndrome: A systematic review. **Obesity Reviews**, v. 12, n. 11, p. 952–967, 2011.

PROCOPCIUC, L. M. et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). **European Journal of Internal Medicine**, v. 21, n. 5, p. 414–8, out. 2010.

RACIL, G. et al. Greater effects of high- compared with moderate-intensity interval training on cardio-metabolic variables, blood leptin concentration and ratings of perceived exertion in obese adolescent females. **Biology of Sports**, v. 33, n. 2, p. 145–152, 2016.

RAJENDRAN, K. et al. Obesity, inflammation and acute myocardial infarction - expression of leptin, IL-6 and high sensitivity-CRP in Chennai based population. **Thrombosis Journal**, v. 10, n. 1, p. 13, 2012.

RAMÍREZ-VÉLEZ, R. et al. Effect of moderate versus high-intensity interval exercise training on heart rate variability parameters in inactive latin-american adults. **Journal of Strength and Conditioning Research**, p. 1, fev. 2017.

RAMOS, J. S. et al. High-intensity interval training and cardiac autonomic control in individuals with metabolic syndrome: A randomised trial. **International Journal of Cardiology**, v. 245, p. 245–252, out. 2017.

RAN, C. et al. Genetic studies of the protein kinase AKT1 in Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, v. 501, n. 1, p. 41–44, 2011.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease (sindrome X): an expanded definition! **Annual Review of Medicine**, v. 44, p. 121–3, 1993.

RINGEIS, R. et al. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. **Exercise Immunology Review**, v. 21, p. 58–68, 2015.

RIVERA, A. L. et al. Heart rate and systolic blood pressure variability in the time domain in patients with recent and long-standing diabetes mellitus. **PLoS ONE**, v. 11, n. 2, p. 1–18, 2016.

RODRÍGUEZ-ORTIZ, D. et al. Assessment of two different diagnostic guidelines criteria (National Cholesterol Education Adult Treatment Panel III [ATP III] and International Diabetes Federation [IDF]) for the evaluation of metabolic syndrome remission in a longitudinal cohort of pati. **Surgery (United States)**, v. 159, n. 4, p. 1121–1128, 2016.

ROGNMO, Ø. et al. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 11, n. 3, p. 216–222, 2004.

ROMACHO, T. et al. Visfatin as a Novel Mediator Released by Inflamed Human Endothelial Cells. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. 1–7, 2013.

ROSADO, E. L.; BRESSAN, J.; MARTÍNEZ, J. A. Environmental factors and beta2-adrenergic receptor polymorphism: influence on the energy expenditure and nutritional status of obese women. **Lipids**, v. 50, n. 5, p. 459–467, 18 maio 2015.

SAINZ, N. et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: Central and peripheral actions of leptin. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 64, n. 1, p. 35–46, 2015.

SADDI-ROSA, P. et al. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 2, n. 1758-5996 (Electronic), p. 21, 2010.

SAJAN, M. P.; IVEY, R. A.; FARESE, R. V. BMI-related progression of atypical PKC-dependent aberrations in insulin signaling through IRS-1, Akt, FoxO1 and PGC-1 α in livers of obese and type 2 diabetic humans. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 64, n. 11, p. 1454–1465, 2015.

SALAROLI, L. B. et al. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 7, p. 1143–1152, out. 2007.

SAMAL, B. et al. Cloning and characterization of the cdna encoding a novel human pre-b-cell colony-enhancing. **Molecular and Cellular Biology**, v. 14, n. 2, p. 1431–1437, 1994.

SAMMITO, S.; BÖCKELMANN, I. Reference Values for Time- and Frequency-Domain Heart Rate Variability Measures. **Heart Rhythm**, p. 1–8, 2016.

SANJULIANI, A. F. et al. Eixo renina-angiotensina-aldosterona: bases fisiológicas e fisiopatológicas. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, p. 20–30, 2011.

SANT ANNA JUNIOR, M. DE et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Morbid Obesity. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 3 nov. 2015.

SANTOS, A. F. R. **O polimorfismo Gln223Arg do gene receptor da leptina e a sua associação com fatores de risco cardiovascular**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, p. 122. 2005.

SARVAS, J. L.; KHAPER, N.; LEES, S. J. The IL-6 Paradox: Context Dependent Interplay of SOCS3 and AMPK. **Journal of Diabetes & Metabolism**, v. Suppl 13, 24 maio 2013.

SAWAYA, A. L.; FILGUEIRAS, A. Abra a felicidade? Implicações para o vício alimentar. **Estudos Avançados**, v. 27, n. 78, p. 53–70, 2013.

SCHAAN, B. D.; RABELO, E. R.; IRIGOYEN, M. C. Insulina: efeitos cardiovasculares e aplicações terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 6, p. 793–802, 2004.

SCHIAFFINO, S.; MAMMUCARI, C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. **Skeletal Muscle**, v. 1, n. 1, p. 4, 2011.

SCHMITT, A. C. B. et al. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in women aged 35 to 65 years who were enrolled in a family health program in Brazil. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 20, n. 4, p. 470–6, abr. 2013.

SHAHIN, D. S. I. Y. M. S. A. A. The A1166c polymorphism of the AT1R gene is associated with an early onset of hypertension and high waist circumference in Jordanian males attending the Jordan. **Clinical and Experimental Hypertension**; **2014**, v. 36, n. 5, p. 333–339, 2014.

SILVA, D.; PAIS DE LACERDA, A. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, n. 11, p. 733–745, nov. 2012.

SIMÃO, A N. C. et al. Immunological and biochemical parameters of patients with metabolic syndrome and the participation of oxidative and nitroactive stress
Immunological and biochemical parameters of patients with metabolic syndrome and the participation of oxidative and nitr. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. July, p. 707–12, 2011.

SMITKA, K.; MAREŠOVÁ, D. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. **Prague Medical Report**, v. 116, n. 2, p. 87–111, 2015.

SNYDER, E. M.; JOHNSON, B. D.; JOYNER, M. J. Genetics of β 2-adrenergic receptors and the cardiopulmonary response to exercise. **Exercise and Sport**

Sciences Reviews, v. 36, n. 2, p. 98–105, abr. 2008.

SOSNER, P. et al. Net blood pressure reduction following 9 months of lifestyle and high-intensity interval training intervention in individuals with abdominal obesity. **The Journal of Clinical Hypertension**, p. 1–7, 2016.

SPERLING, L. S. et al. The cardiometabolic health alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 66, n. 9, p. 1050–1067, 2015.

STANDARDS, T. Introduction. **Diabetes Care**, v. 38, n. 1, p. S1–S2, 2015.

STELZER, I. et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. **Translational Research**, v. 159, n. 2, p. 118–124, 2012.

STOJANOVIĆ, S. et al. The significance of adiponectin as a biomarker in metabolic syndrome and/or coronary artery disease. **Vojnosanitetski Pregled**, v. 72, n. 9, p. 779–84, 2015.

ST-PIERRE, J.; TREMBLAY, M. L. Modulation of leptin resistance by protein tyrosine phosphatases. **Cell Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 292–297, 2012.

SZENDREI, B. et al. Influence of ADRB2 Gln27Glu and ADRB3 Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 41, n. 3, p. 307–314, mar. 2016.

TALE, S.; SONTAKKE, T. R. Time-frequency analysis of heart rate variability signal in prognosis of type 2 diabetic autonomic neuropathy. **International Proceedings of Chemical, Biological and Environmental Engineering**, v. 11, p. 164–168, 2011.

TEIXEIRA, B. C. et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 108–115, 2014.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International Journal of Cardiology**, v. 141, n. 2, p. 122–31, 28 maio 2010.

THOMPSON, D. B; RAVUSSIN, E.; BENNETT, P. H.; BOGARDUS, C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. **Human Molecular Genetics**, v. 6, p. 675–679, 1997.

TJØNNA, A. E. et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: A pilot study. **Circulation**, v. 118, n. 4, p. 346–354, 2008.

TJØNNA, A. E. et al. EX-MET study: Exercise in prevention on of metabolic syndrome - A randomized multicenter trial: Rational and design. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, 2018.

TJØNNA, A. E. et al. Low- and high-volume of intensive endurance training significantly improves maximal oxygen uptake after 10-weeks of training in healthy men. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, 2013.

TSURIYA, D. et al. Significant correlation between visceral adiposity and high-sensitivity c-reactive protein (hs-crp) in japanese subjects. **Internal Medicine**, v. 50, n. 22, p. 2767–2773, 2011.

TSUZUKI, T. et al. Voluntary exercise can ameliorate insulin resistance by reducing iNOS-mediated S-nitrosylation of Akt in the liver in obese rats. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–16, 2015.

TÜRK, Y. et al. High intensity training in obesity: a Meta-analysis. **Obesity Science & Practice**, v. 3, n. 3, p. 258–271, 2017.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, jun. 2009.

VISSERS, D. et al. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, p. e56415, 2013.

VOLPE, S. L. et al. Effect of diet and exercise on body composition, energy intake and leptin levels in overweight women and men. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 27, n. 2, p. 195-208, 2008.

WALSH, S. et al. Leptin and leptin receptor genetic variants associate with habitual

physical activity and the arm body composition response to resistance training. **Gene**, v. 510, n. 1, p. 66–70, 15 nov. 2012.

WENSVEEN, F. M. et al. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. **European Journal of Immunology**, v. 45, n. 9, p. 2446–2456, 2015.

WESTON, K. S.; WISLØFF, U.; COOMBES, J. S. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Sports Medicine**, p. 1–9, 2013.

WINDHAM, B. G. et al. The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. **Journal of Obesity**, v. 2012, 2012.

XIAO, Y. et al. A persistent increase in insulin-stimulated glucose uptake by both fast-twitch and slow-twitch skeletal muscles after a single exercise session by old rats. **Age**, v. 35, n. 3, p. 573–582, 2013.

YAN, Y. et al. Is nutrient intake associated with physical activity levels in healthy young adults? **Public Health Nutrition**, v. 19, n. 11, p. 1983–1989, 2016.

YANG, Y.-L. et al. Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System : JRAAS**, v. 16, n. 4, p. 975–81, dez. 2015.

YASIR, H. E. et al. Metabolic syndrome and its association with obesity and lifestyle factors in Sudanese population. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, p. 2–5, 2016.

ZHANG, H.; WU, J.; YU, L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e100489, 2014.

ZHANG, J. A.; LI, J. R.; QIAO, Y. J. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 3, p. 9163–9170, 2015.

ZHANG, L. Q.; HERUTH, P. D.; SHUI, Y. Q. **Journal of Bioanalysis and Biomedicine**, v. 7, n. 3, p.13–25, 2011.

ZHANG, X.; LERMAN, L. O. Obesity and renovascular disease. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, v. 309, n. 4, p. 273–279, 2015.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, p. 425–431, 1994.

ZHONG, Q. et al. High-density lipoprotein increases the uptake of oxidized low density lipoprotein via PPAR γ /CD36 pathway in inflammatory adipocytes. **International Journal of Biological Sciences**, v. 11, n. 3, p. 256–265, 2015.

ANEXO A. Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos de variantes genéticas na magnitude de resposta ao treinamento físico cardiorrespiratório de alta intensidade na síndrome metabólica

Pesquisador: Carlos Roberto Bueno Júnior

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 37573114.8.0000.5659

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 923.996

Data da Relatoria: 16/12/2014

Apresentação do Projeto:

conforme parecer anterior

Objetivo da Pesquisa:

conforme parecer anterior

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

conforme parecer anterior

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer anterior e observações sobre adendo:

- modificou-se a faixa etária da amostra de 30 anos ou mais, para 18 anos ou mais.
- Com relação aos procedimentos que serão adotados para reduzir os baixos riscos de potenciais eventos cardiovasculares, acrescentou-se trecho entre parênteses da transcrição a seguir: "todos os indivíduos serão submetidos a um teste máximo até a exaustão com registro simultâneo do eletrocardiograma (ou sem registro simultâneo do eletrocardiograma caso apresente documento médico recente sem nenhuma restrição à prática de exercício físico)".
- acrescentou-se o item "teste oral de tolerância à glicose" em Análise Sanguínea.

Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-907
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-0494 **E-mail:** cep90@usp.br

Continuação do Parecer: 923.996

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

conforme parecer anterior

Recomendações:

conforme parecer anterior

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

conforme parecer anterior

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIBEIRÃO PRETO, 19 de Dezembro de 2014

Assinado por:

Cristiano Roque Antunes Barreira
(Coordenador)

Endereço: Avenida Bandeirantes, 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE CEP: 14.040-907
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3315-0494 E-mail: cep90@usp.br

ANEXO B. Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg

Escala de Borg	
6	Sem nenhum esforço
7	
8	Extremamente leve
9	Muito leve
10	
11	Leve
12	
13	Um pouco intenso
14	
15	Intenso (pesado)
16	
17	Muito Intenso
18	
19	Extremamente intenso
20	Máximo Esforço

ANEXO C. Marcadores do consumo alimentar

ALIMENTAÇÃO

Nos últimos **7 dias**, em quantos dias você comeu os seguintes alimentos ou bebidas?

1.) Salada crua (alface, tomate, cenoura, pepino, repolho, etc.)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

2.) Legumes e verduras cozidos (couve, abóbora, chuchu, brócolis, espinafre, etc.) **Não considerar batata e mandioca**

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

3.) Frutas frescas ou salada de frutas

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

4.) Feijão

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

5.) Leite ou iogurte

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

6.) Batata frita, batata de pacote e salgados fritos (coxinha, quibe, pastel, etc.)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

7.) Hambúrguer e embutidos (salsicha, mortadela, salame, presunto, linguiça, etc.)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

8.) Bolachas/biscoitos salgados ou salgadinhos de pacote

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

9.) Bolachas/biscoitos doces ou recheados, doces, balas, chocolates (em barras ou bombom)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

10.) Refrigerante (não considerar os diet ou light)

Não comi	1 dia	2 dias	3 dias	4 dias	5 dias	6 dias	Todos os dias

ANEXO D. Questionário Internacional de Atividade Física

IPAQ - VERSÃO CURTA

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA - VERSÃO CURTA

1a) Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos **10 MINUTOS CONTÍNUOS** em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias: _____ por **SEMANA** ou () Nenhum
Minutos: _____

Horas: _____

2a) Em quantos dias da última semana você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR, NÃO INCLUA CAMINHADA**).

Dias: _____ por **SEMANA** ou () Nenhum
Minutos: _____

Horas: _____

3a) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete. Fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias: _____ por **SEMANA** ou () Nenhum
Minutos: _____

Horas: _____

4a) Quanto tempo no total você gasta sentado durante **UM DIA DE SEMANA**?

Horas: _____ Minutos: _____

4b) Quanto tempo no total você gasta sentado durante **UM DIA DE FINAL DE SEMANA**?

Horas: _____ Minutos: _____

Que horário, em média, você dorme? ____ horas ____ minutos

Quanto tempo, em média, você dorme por dia? ____ horas ____ minutos

Quantos minutos, em média, você gasta para dormir após deitar para dormir?
____ minutos

ANEXO E. Classificação econômica**CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA**

Posse de itens	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis (carro)	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	6	11
Lava Louça	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

Grau de instrução do chefe da família

Nomenclatura antiga	Nomenclatura atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º	
Primário completo/ Ginásial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo	
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo	
Superior completo	Superior completo	

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?

1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:

1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

APÊNDICE A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)** **ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE DE RIBEIRÃO PRETO (EEFERP)****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** (Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde)

Convidamos você a participar do estudo intitulado **“Efeitos de variantes genéticas na magnitude de resposta ao treinamento físico cardiorrespiratório de alta intensidade na síndrome metabólica”**, realizado pelo Núcleo de Estudos em Saúde, Genética e Educação Física da EEFERP-USP. O estudo tem como objetivo avaliar medidas de peso, circunferência da cintura, pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca (como os valores de frequência cardíaca variam ao longo do tempo), composição corporal (quantidade de gordura no corpo), consumo máximo de oxigênio (quantidade máxima que seu corpo consegue gastar), economia de movimento (quanto de energia seu corpo gastar para correr certa velocidade), variáveis sanguíneas, capacidades funcionais (envolvem atividades parecidas com as do cotidiano) e qualidade de vida em indivíduos com síndrome metabólica (doença caracterizada por obesidade associada a outras condições, como valores elevados de pressão arterial, diabetes e alterações em triglicérides e colesterol) e analisar os efeitos de: alternar correr/pedalar em duas velocidades (alta e moderada) versus correr/pedalar em uma velocidade moderada; alternar correr/pedalar em duas velocidades (alta e moderada) por 19 minutos versus por 40 minutos; e como diferenças no DNA (aquilo que nos faz herdarmos as características de nossos pais) ajudam ou dificultam as pessoas terem mais benefícios com o exercício físico. Já é conhecido que o treinamento físico resulta em inúmeros benefícios para indivíduos com síndrome metabólica. No entanto, a realização deste estudo é importante para investigarmos qual tipo de treinamento é mais eficiente nesta doença e para sabermos se algumas características do DNA de alguns indivíduos fazem com que eles tenham mais benefícios com o treinamento do que outros indivíduos.

Inicialmente você será submetido a avaliações para diagnóstico da síndrome metabólica por meio de medida da pressão arterial, circunferência da cintura e de coleta sanguínea para análise e das variáveis relacionadas com a doença (triglicérides, HDL colesterol, total colesterol, LDL colesterol, hemoglobina, proteína C reativa, hemoglobina glicosilada, glicose, insulina, LDL colesterol oxidado, adiponectina e concentração total de nitrito). Serão coletados 30 ml de sangue, o que equivale a duas colheres de sopa. Posteriormente você fará as seguintes avaliações: medidas antropométricas (circunferência do quadril, massa corporal total e estatura); variabilidade da frequência cardíaca (por monitor de frequência cardíaca); composição corporal (por bioimpedância, que é um exame no qual uma corrente elétrica que não sentimos passa pelo corpo para avaliar nossa quantidade de gordura); consumo máximo de oxigênio e economia de movimento por testes de caminhada/corrida em esteira rolante; questionários sobre nível de atividade física, qualidade de vida, sono e estresse; e testes que avaliam capacidades funcionais (exemplos: força, flexibilidade, agilidade e coordenação motora), assim como testes de repetições máximas, teste de sentar e levantar e teste de preensão manual. Algumas partes de seu DNA serão estudadas por meio do mesmo sangue já coletado.

Após a realização das avaliações iniciais, que levarão cerca de duas horas para serem realizadas, cada participante será submetido a um sorteio para determinar qual dos três tipos de treinamento ele será submetido. Então você será submetido(a) a três sessões supervisionadas semanais de exercícios, programadas de acordo com a frequência cardíaca máxima alcançada em teste de esforço até a exaustão (cansaço), durante 16 (dezesesseis) semanas. Cada sessão terá a duração de 19, 40 ou 47 minutos, dependendo do tipo de treinamento para o qual você for sorteado. Nas sessões de exercício físico serão medidas a pressão arterial e a frequência cardíaca, além de ser perguntado o nível de cansaço. Após as 16 semanas de treinamento supervisionado, esperamos que você continue o exercício físico por toda sua vida, pois os benefícios obtidos são perdidos se o indivíduo deixa de treinar - e durante 8 meses após as 16 semanas você será convidado a fazer uma sessão mensal supervisionada de exercício físico. As avaliações iniciais citadas no parágrafo anterior serão repetidas outras 7 vezes: logo após as 16 semanas de treinamento; e 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses e 36 meses após a avaliação inicial. Os treinamentos e as avaliações referentes a este projeto serão realizados na EEFERP-

USP.

É amplamente conhecido que o exercício físico realizado de forma regular tem impacto positivo na saúde e na qualidade de vida de qualquer indivíduo. Além disso, ele contribui de forma significativa para a redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares que são critérios de diagnóstico para síndrome metabólica, como dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes e obesidade. Você receberá um documento impresso com todos os seus dados de saúde analisados de todas as avaliações, mas caso não queira receber estas informações, nos informe para respeitarmos sua vontade. Outro benefício deste estudo será a geração de conhecimentos científicos.

Os riscos gerais deste estudo são muito pequenos e estão associados com a prática de exercícios físicos e com distúrbios ou incômodos causados pela dor durante e após a prática do exercício. No entanto, esses geralmente desaparecem em poucos dias. As situações do estudo serão realizadas em ambientes com condições controladas e compatíveis com o exercício prescrito, já utilizado em pesquisas anteriores. E durante todas as situações da pesquisa haverá a supervisão de uma equipe treinada e apta a prestar os primeiros socorros de urgência e a dar toda atenção caso você sinta algum desconforto de qualquer natureza. A coleta de seu sangue será realizada na EEFERP-USP por enfermeira experiente, com material descartável. Os riscos dessa coleta serão mínimos, existindo uma pequena chance de você sentir dor, de aparecer inchaços roxos ou apenas inchaços em seu braço no local da coleta.

Todas as informações obtidas relativas à sua participação neste estudo serão analisadas em conjunto com aquelas obtidas com outros pacientes, resguardando, desta forma, a confidencialidade da sua participação. É interessante ficar claro também que sua participação é isenta de despesas e que não há compensação financeira pela sua participação. Os gastos em transporte para sua participação neste projeto não serão ressarcidos, você tem direito à indenização conforme as leis vigentes no país caso ocorra dano decorrente de sua participação na pesquisa e este estudo está de acordo com as Normas do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/2012), que asseguram proteção aos voluntários envolvidos em pesquisas biomédicas.

É importante o(a) senhor(a) discutir com o Prof. Dr. Carlos Roberto Bueno Júnior

(Avenida dos Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, 14040-901, Ribeirão Preto, SP, Brasil, telefone 16-3602 0346, e-mail: buenojr@usp.br), responsável pelo estudo, sobre suas dúvidas em relação ao projeto, seus objetivos, os procedimentos a serem utilizados e as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes antes de decidir participar ou não do projeto.

CONSENTIMENTO

Fui esclarecido (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo. Eu sei que posso me recusar a participar do estudo ou que posso abandoná-lo a qualquer momento, sem qualquer tipo de constrangimento. Eu recebi uma via assinada deste documento. Portanto, forneço o meu consentimento para participar do estudo em questão.

Ribeirão Preto, ____ de ____ de ____

____ N° RG:

Nome completo e número de documento (RG) do participante do estudo

Assinatura do participante do estudo

Dr. Carlos Roberto Bueno Júnior - responsável pelo estudo

Se o(a) senhor(a) tiver dúvidas sobre questões éticas da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto - USP (Avenida Bandeirantes, 3900, CEP 14.040-907, Ribeirão Preto, SP, Brasil, telefone 16-3602 0494, e-mail: cep90@usp.br).

Apêndice B. Ficha de avaliação do Programa de Emagrecimento e Promoção da Saúde

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - EEFERP - Programa de Emagrecimento e Promoção da Saúde

FICHA DE AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____
Quark: ____

Nº Transmissor: ____

Código

Dias para treinar: _____ Horário: _____

Nome: _____ Data de
nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos Sexo: ()M ()F Telefones: _____

Possui alguma doença cardíaca, pulmonar, renal ou hepática?: () NÃO () SIM.
Se _____ sim,
quais? _____

Medicamentos: () NÃO () SIM. Se _____ sim,
quais? _____

Cirurgias: () NÃO () SIM. Se _____ sim,
quais? _____

Possui limitações para realizar alguns exercícios? () NÃO () SIM. Se sim, quais? _____

Hipertensão: S - N - M Diabetes: S - N - M Fumo: S - N - Parou há ____ meses
Dislipidemia: S - N - M

Pressão arterial - BDS: ____/____ mmHg BES: : ____/____ mmHg BDP
: ____/____ mmHg MC: ____ Kg Estatura: ____ cm
IMC: ____ Kg/m²
CC: ____ cm CQ: ____ cm

Gordura: ____% Gordura Visceral: ____ Massa Muscular: ____%

TESTES:**VO2Max:**

Data: __/__/__/__ Horário: ____ hr V.Teste: ____ km/h FCmáx: ____ bpm VCO2: ____

VO2ec: ____ ml/kg/min⁻¹ VO2Pico: ____ ml/kg/min⁻¹ RER: ____

BORG FINAL: ____

Tempo Final do Teste: ____

Como ficou sabendo do programa? _____

AS INFORMAÇÕES ACIMA SÃO VERDADEIRAS E NÃO OMITI NENHUMA INFORMAÇÃO:

_____, ____ DE ____ DE

ASSISNATURA

POR

EXTENSO:

**APÊNDICE C. Ficha de controle das sessões não supervisionadas
Treinamento Contínuo**

Centro de Educação Física, Esportes e Recreação
Sessão de Treinamento Contínuo			
	30 min de caminhada/corrida contínua - Borg 13		
Nome:			
	Data	Borg Final*	Justificativa**
Semana 1			
Semana 2			
Semana 3			
Semana 4			
Semana 5			
Semana 6			
Semana 7			
Semana 8			
Semana 9			

Semana 10			
Semana 11			
Semana 12			
Semana 13			
Semana 14			
Semana 15			
Semana 16			

A sessão de exercício vai ser iniciada com 10 minutos de aquecimento com intensidade de 13 (Um pouco intenso) na Escala de Borg que você recebeu. Após isso será realizado 1 tiro de 4 minutos com intensidade de 17 (Muito intenso) na Escala de Borg. E para finalizar, uma volta à calma de 5 minutos com intensidade 13 (Um pouco intenso) na Escala de Borg.

**APÊNDICE D. Ficha de controle das sessões não supervisionadas
Treinamento Aeróbio Intervalado 4x1**

Centro de Educação Física, Esportes e Recreação	Ficha de Exercícios
Sessão de Treinamento 4x1				
Aquecimento de 10min - Borg 13	1 Tiro de 4 min - Borg 17	Volta à calma de 5 min - Borg 13		
Nome:				
	Data	Borg Final*	Justificativa**	
Semana 1				
Semana 2				
Semana 3				
Semana 4				
Semana 5				
Semana 6				
Semana 7				
Semana 8				
Semana 9				
Semana 10				
Semana 11				
Semana 12				
Semana 13				
Semana 14				
Semana 15				
Semana 16				
<p>A sessão de exercício vai ser iniciada com 10 minutos de aquecimento com intensidade de 13 (Um pouco intenso) na Escala de Borg que você recebeu. Após isso será realizado 1 tiro de 4 minutos com intensidade de 17 (Muito intenso) na Escala de Borg. E para finalizar, uma volta à calma de 5 minutos com intensidade 13 (Um pouco intenso) na Escala de Borg.</p>				

**APÊNDICE E. Ficha de controle das sessões não supervisionadas
Treinamento Aeróbio Intervalado 4x4**

Centro de Educação Física, Esportes e Recreação	Ficha de Exercícios
Sessão de Treinamento 4x4				
Aquecimento de 10min - Borg 13	4 Tiros de 4 min - Borg 17	3 Intervalos de 3min - Borg 13	Volta à calma de 5 min - Borg 13	
Nome:				
	Data	Borg Final*	Justificativa**	
Semana 1				
Semana 2				
Semana 3				
Semana 4				
Semana 5				
Semana 6				
Semana 7				
Semana 8				
Semana 9				
Semana 10				
Semana 11				
Semana 12				
Semana 13				
Semana 14				
Semana 15				
Semana 16				
<p>A sessão de exercício vai ser iniciada com 10 minutos de aquecimento com intensidade de 13 (Um pouco intenso) na Escala de Borg que você recebeu. Após isso será realizado 4 tiros de 4 minutos com intensidade de 17 (Muito intenso) na Escala de Borg. Esses tiros serão divididos por 3 intervalos de 3 minutos com intensidade de 13 (Um pouco intenso) na Escala de Borg. E para finalizar, uma volta à calma de 5 minutos com intensidade 13 (Um pouco intenso) na Escala de Borg.</p>				
<p>* Essa anotação deve ser feita 30 minutos após o término do exercício. Para isso é necessário observar a Tabela de Borg e anotar como você sentiu a sessão de treinamento em geral.</p>				
<p>**Caso o exercício não tenha sido realizado em algum dia deve ser feita uma breve justificativa</p>				