

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO - PRPPG  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE  
DOUTORADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**ESTADO REDOX E METAINFLAMAÇÃO NA OBESIDADE:  
RESPOSTAS AO TREINAMENTO INTERVALADO  
DE ALTA INTENSIDADE**

DEISE CRISTIANE MOSER

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> DANIELA DELWING DE LIMA  
COORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> CARLA WERLANG COELHO

JOINVILLE – SC

2023

DEISE CRISTIANE MOSER  
**ESTADO REDOX E METAINFLAMAÇÃO NA OBESIDADE: RESPOSTAS AO  
TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE**

Tese de doutorado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville – Univille, sob orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Delwing de Lima e coorientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carla Werlang Coelho.

JOINVILLE – SC

2023

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

M899e Moser, Deise Cristiane  
Estado redox e metainflamação na obesidade: respostas ao treinamento intervalado de alta intensidade / Deise Cristiane Moser; orientadora Dra. Daniela Delwing de Lima; coorientadora Dra. Carla Werlang Coelho. – Joinville: Univille, 2023.

197 f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Obesidade. 2. Estresse oxidativo. 3. Resistência à insulina. 4. Treinamento intervalado de alta intensidade. 5. Inflamação. I. Lima, Daniela Delwing de (orient.). II. Coelho, Carla Werlang (coorient.). III. Título.

CDD 616.398

## Termo de Aprovação

**“Estado Redox e Metainflamação na Obesidade: Respostas ao Treinamento Intervalado de Alta Intensidade”.**

por

Deise Cristiane Moser

**Banca Examinadora:**

Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima  
Orientadora (UNIVILLE)

Profa. Dra. Carla Werlang Coelho  
Coorientadora (UNIVILLE)

Prof. Dr. Ricardo Lehtonem Rodrigues de Souza  
(UFPR)

Profa. Dra. Neiva Leite  
(UFPR)

Profa. Dra. Marcia Luciane Lange Silveira  
(UNIVILLE)

Tese julgada para a obtenção do título de Doutora em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima  
Orientadora (UNIVILLE)



Prof. Dr. Luciano Lorenzi  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Joinville, 11 de setembro de 2023

*Dedico esse trabalho, primeiramente, aos meus pais, Alfredo e Diva, ao meu esposo Joel e minha filha Sofia, os quais me ensinaram muito sobre o amor e sobre ser forte diante das dificuldades. Também dedico as minhas orientadoras e a todas as pessoas que cruzaram meu caminho nesta jornada, incentivando-me e contribuindo para a realização desta pesquisa.*

## **AGRADECIMENTOS**

Um trabalho como este não se realiza sozinho. Por isso, sou profundamente grata a todos que, de uma forma ou de outra, colaboraram para que esta pesquisa se concretizasse e me apoiaram nos momentos mais difíceis. Também agradeço a Deus, por ter conseguido superar os desafios que se apresentaram diante de mim, neste caminho de muitas alegrias e dificuldades.

Devo muito à parceria da minha orientadora e coorientadora. Ambas dedicaram muito do seu tempo a essa pesquisa, sendo compreensivas e pacientes diante das dificuldades que apresentei. Seus ensinamentos e experiência contribuíram muito, indicando os melhores caminhos a serem seguidos. Além de excelentes pesquisadoras, também são exemplos de profissionais dedicadas.

Prof<sup>a</sup> Daniela, sou muito grata pelo seu apoio em todos os momentos e pelos conhecimentos compartilhados como professora e orientadora. Sua atitude sempre serena e segura ajudaram a me tranquilizar nos momentos difíceis. À Prof<sup>a</sup> Carla, minha imensa gratidão pela parceria sempre, e pelo apoio emocional, sobretudo no planejamento do estudo e na coleta de dados, que foram etapas árduas neste processo. Sua experiência também foi muito importante na etapa das análises do estudo.

O apoio familiar e de amigos também foi fundamental para seguir em frente. Ao meu esposo Joel e minha filha Sofia, agradeço a compreensão pelos momentos de ausência devido à dedicação ao doutorado e às atividades profissionais. Ambos foram inspiração para ir adiante, comemorando comigo cada conquista e acolhendo-me nas horas difíceis, de cansaço e fragilidade.

A minha irmã Denise e a minha cunhada Clerilei, obrigado pelo auxílio nas análises qualitativas. As minhas irmãs do coração, Claudinha e Sueli, obrigado pelo apoio na organização e tabulação de dados. A todas vocês, também sou grata pelo incentivo de sempre na minha jornada acadêmica.

Quero agradecer, também, a ajuda imprescindível das colegas do Grupo de Pesquisa MSD - Mecanismos de Saúde e Doença da Univille. Larissa, Alessandra, Maria Augusta, minha gratidão pela execução das análises sanguíneas, sem as quais não seria possível concluir a pesquisa. A competência de vocês, a confiança de saber que estavam comigo para valer, e o apoio emocional dedicado em alguns momentos, foi de grande valor. Sou eternamente grata a vocês, contem comigo!

À Victória e Aline do Laboratório de Meio Ambiente da Univille, obrigado pelo importante apoio na rotina das centrifugações e armazenamento das amostras. Meus agradecimentos também à equipe da Academia da Univille e do Labiomec, por ceder o espaço para a realização das coletas de dados.

Aos colegas da UFPR, que colaboraram com incentivos ou diretamente no processo da pesquisa, meu muito obrigado. Isadora e Sílvia (UFPR), jamais vou esquecer a disponibilidade e generosidade de vocês, vindo a Joinville e doando o seu tempo para ensinar e auxiliar nas análises. Lucas (UFPR), agradeço muito as explicações durante a execução das análises no laboratório.

À colega Maiara Tadiotto (UFPR), agradeço pelas análises estatísticas, as valiosas dicas metodológicas e o incentivo. Tive o prazer de conhecer você que, mesmo me conhecendo há pouco tempo, me ajudou como se ajuda uma irmã.

Agradeço às instituições parceiras - HRHDS, Secretaria Municipal de Saúde de Joinville e Unidades de Saúde da Família (UBSFs), por permitirem o recrutamento dos participantes em seus estabelecimentos. Ao Estúdio de Lutas Felipe Faucz, CEU do Aventureiro e Centro de Ciências Tecnológicas – CCT/UEDESC, agradeço por cederem espaço para as sessões de HIIT.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente, minha gratidão pelos ensinamentos compartilhados. Aos colegas da turma DSMA-VI, obrigado pelas tardes divertidas com café e muita troca de experiências. Deixou saudades ...

Meu muito obrigado à Prof<sup>a</sup> Luciane Viater Turek (UFPR), pela contribuição no delineamento da pesquisa, na indicação de colaboradores para as análises genéticas, e por abrir as portas do laboratório para que eu pudesse realizar o experimento. Embora não tenha sido possível apresentar esses resultados, aprendi muito com você e seus alunos.

Ao Prof<sup>o</sup> Paulo França e Prof<sup>a</sup> Leslie, sou muito grata por possibilitarem a experiência e o aprendizado durante o período que passei no Biomol. À Prof<sup>a</sup> Leslie, também agradeço pelos esclarecimentos, carinho, paciência e por realizar algumas análises da pesquisa. À Emilly, agradeço o treinamento e a experiência compartilhada. Agradeço toda a equipe do Biomol e, em especial, à técnica Bárbara, sempre solícita. Muito obrigado pela sua ajuda na rotina das análises.

Às professoras Sílvia e Magda, sou muito grata pela realização das análises bioquímicas. Ao Prof. Eduardo Manoel Pereira, super obrigado pelas conversas esclarecedoras e a generosidade em compartilhar o seu conhecimento. À Dalva da Univille (Unidade Centro),

sempre prestativa, obrigado pelo atendimento prestado para que fosse possível realizar algumas análises.

Minha gratidão às enfermeiras que auxiliaram na coleta de sangue, especialmente à Roberta, Amanda, Sandra e Marisa, que se dedicaram voluntariamente a esta pesquisa. Aos estagiários e voluntários de Educação Física, parabéns e obrigado pelo comprometimento e entusiasmo que demonstraram durante a execução das sessões de HIIT, estimulando os participantes da pesquisa.

Não posso deixar de agradecer, imensamente, a todos os participantes deste estudo, os quais dedicaram seu tempo e acreditaram na pesquisa, contribuindo para a evolução do conhecimento científico. Sem vocês, este trabalho não teria acontecido.

Aos membros da banca, meu reconhecimento e gratidão pelas contribuições científicas para o enriquecimento deste estudo.

Por fim, agradeço o financiamento concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação de Santa Catarina – FAPESC, por meio do Edital nº16/2020 – PROGRAMA PESQUISA PARA O SUS: Gestão Compartilhada em Saúde – PPSUS. Também à Capes, pela bolsa parcial. Sem este apoio financeiro não teria sido viável a execução desta pesquisa.

A todos, meus sinceros agradecimentos.



*O aumento do conhecimento é como uma esfera dilatando-se no espaço: quanto maior a nossa compreensão, maior o nosso contato com o desconhecido.*

*Blaise Pascal*

## RESUMO

A obesidade grave e suas comorbidades estão associadas a um quadro de metainflamação que envolve mecanismos subjacentes que atuam sinergicamente na resposta imunometabólica, os quais podem ser modulados pelo exercício físico. Foram analisados os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) sobre parâmetros da metainflamação, em portadores de obesidade grave atendidos pelo SUS em Joinville/SC. A pesquisa foi quase-experimental, com aplicação de um protocolo de HIIT de 12 semanas. Os participantes, de ambos os sexos e faixa etária entre 20 e 54 anos, foram alocados por conveniência nos grupos controle – GC (n = 13) e intervenção – GI (n = 24), ambos submetidos às seguintes avaliações (antes e após 12 semanas): dosagens sanguíneas de parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes; medidas antropométricas e composição corporal; frequência cardíaca de repouso ( $FC_{rep}$ ); teste de caminhada (TC6); e nível de estresse percebido. O protocolo de HIIT foi realizado três vezes por semana somente no GI, com duração média de 22 minutos e predominância da relação esforço/descanso igual a 2:1. Os exercícios foram baseados na sustentação do peso corporal, e a intensidade das sessões ficou entre 80% e 95% da  $FC_{máx}$ , com percepção subjetiva de esforço entre “forte” e “muito forte” (PSE 5-7). Ao final da intervenção, analisaram-se também as percepções e sentimentos dos praticantes de HIIT em relação à pesquisa. Após 12 semanas, o HIIT promoveu efeitos clínicos positivos e relevantes na insulina, *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR), leptina, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), sulfidrilas, glutathiona peroxidase (GSH-Px), carbonilas e catalase (CAT). Esses efeitos diretos não foram mediados por nenhum indicador antropométrico. Comparado ao GC, o GI apresentou melhora dos níveis de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes, maiores concentrações de IL-6, e maior frequência de respondentes para TBA-RS, sulfidrilas e CAT. O programa de HIIT provocou mudanças positivas no estado redox e na resistência insulínica dos portadores de obesidade grave, indicando redução de danos oxidativos em lipídeos e proteínas. A análise das percepções e sentimentos revelou impacto positivo na vida dos participantes, com repercussões físicas, psicológicas e emocionais.

**Descritores:** obesidade; estresse oxidativo; enzimas antioxidantes; resistência insulínica; inflamação; treinamento intervalado de alta intensidade.

## **Redox Status and Metainflammation in Obesity: Responses to High-Intensity Interval Training**

### **ABSTRACT**

Severe obesity and its comorbidities are associated with a state of metainflammation that involves underlying mechanisms synergistically affecting the immune-metabolic response, which can be modulated by physical exercise. The effects of high-intensity interval training (HIIT) on metainflammation parameters were analyzed in individuals with severe obesity receiving care through the Brazilian Unified Health System (SUS) in Joinville, SC. A quasi-experimental study was conducted, applying a 12-week HIIT protocol. The participants, of both genders and between 20 and 54 years of age, were conveniently allocated to control - GC (n = 13) and intervention - GI groups (n = 24), both undergoing evaluations including (before and after 12 weeks): blood measurements of metabolic, inflammatory, oxidative stress, and antioxidant parameters; anthropometric measurements and body composition; resting heart rate (FC<sub>rep</sub>); 6-minute walk test (TC6); and level of perceived stress. The HIIT protocol was carried out three times a week only in GI, with an average duration of 22 minutes and a predominantly 2:1 work/recovery ratio. The exercises were based on sustaining body weight and the intensity of the sessions was between 80-95% HR<sub>max</sub>, with the perceived subjective exertion between "hard" and "very hard" (PSE 5-7). At the end of the intervention, the perceptions and feelings of HIIT practitioners in relation to the research were also analyzed. After 12 weeks, HIIT induced positive and relevant clinical effects on insulin, Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR), leptin, thiobarbituric acid reactive substances (TBA-RS), sulfhydryls, glutathione peroxidase (GSH-Px), carbonyls, and catalase (CAT). These direct effects were not mediated by any indicator. Compared to the GC, the GI exhibited improved oxidative stress levels and antioxidant enzyme concentrations, higher IL-6 concentrations, and a greater frequency of responders for TBA-RS, sulfhydryls, and CAT. The HIIT program brought positive changes in the redox state and insulin resistance of individuals with severe obesity, indicating a reduction in oxidative damage to lipids and proteins. Analysis of perceptions and feelings revealed a positive impact on participants' lives, with physical, psychological, and emotional repercussions.

**Keywords:** obesity; oxidative stress; antioxidant enzymes; insulin resistance; inflammation; high-intensity interval training.

## Estado Redox y Metainflamación en la Obesidad: Respuestas al Entrenamiento en Intervalos de Alta Intensidad

### RESUMEN

La obesidad severa y sus comorbilidades se asocian con una metainflamación que involucra mecanismos subyacentes que actúan sinérgicamente en respuesta inmunometabólica, que puede ser modulada por el ejercicio físico. Fueron analizados los efectos del entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT) en parámetros de metainflamación, en pacientes con obesidad severa tratados por el SUS en Joinville/SC. La investigación fue cuasi-experimental, con la aplicación de un HIIT de 12 semanas. Participantes, de ambos sexos y con edades comprendidas entre 20 y 54 años, los cuales se asignaron por conveniencia en grupos de control: GC (n = 13) y grupo de intervención – GI (n = 24), ambos sometidos a las siguientes evaluaciones (antes y después de 12 semanas): mediciones en sangre de estrés metabólico, inflamatorio, oxidativo y enzimas antioxidantes; medidas antropométricas y composición corporal; frecuencia cardíaca en reposo ( $FC_{rep}$ ); prueba de marcha (TC6); y nivel de estrés percibido. El protocolo HIIT se realizó tres veces por semana solo en el GI, y duró promedio de 22 minutos y predominio de la relación esfuerzo/descanso igual a 2:1. Los ejercicios se basaron en el soporte del peso corporal y la intensidad de las sesiones permaneció entre el 80% y el 95% de la  $FC_{máx}$ , con una sensación subjetiva de esfuerzo entre “fuerte” y “muy fuerte” (PSE 5-7). Al final de la intervención, fueron analizadas las percepciones y sentimientos de los practicantes de HIIT en relación con la investigación. Después de 12 semanas, el HIIT promovió efectos clínicos positivos y relevantes sobre la insulina *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR), leptina, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), sulfhidrilos, glutatión peroxidasa (GSH-Px), carbonilos y catalasa (CAT). Los efectos directos no estuvieron mediados por ningún indicador antropométrico. Comparado al GC, el GI mostró una mejora en los niveles de estrés oxidativo y enzimas antioxidantes, concentraciones más altas de IL-6 y una mayor frecuencia de personas que responden a TBA-RS, sulfhidrilos y CAT. El programa HIIT provocó cambios positivos en estado redox y resistencia a la insulina en personas con obesidad severa, lo que indica reducción del daño oxidativo en lípidos y proteínas. El análisis de las percepciones y sentimientos revelaron un impacto positivo en la vida de los participantes, con repercusiones físico, psicológico y emocional.

Descriptores: obesidad; estrés oxidativo; enzimas antioxidantes; resistencia a la insulina; inflamación; entrenamiento por intervalos de alta intensidad.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Expansão e remodelamento anormal do adipócito, e infiltração de macrófagos ..	42
Figura 2 – Efeito da atividade física e do balanço energético sobre a inflamação e doenças metabólicas .....	59
Figura 3 – <i>Crosstalk</i> do músculo com outros tecidos e órgãos .....	60
Figura 4 - Fluxograma do estudo .....	92
Figura 5 - Trajeto percorrido no TC6 .....	101
Quadro 1 - Estrutura do programa de HIIT .....	109
Figura 6 - Coeficientes (a, b, c) considerados nas análises de mediação .....	112
Figura 7 - Comparações intra e entre grupos dos valores médios de circunferência abdominal, massa magra, taxa metabólica basal e frequência cardíaca de repouso, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual .....	119
Figura 8 – Comparações intra e entre grupos dos valores médios de insulina e HOMA-IR, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual .....	121
Figura 9 – Comparações intra e entre grupos dos valores médios de IL-6 e leptina, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual .....	122
Figura 10 - Comparações intra e entre grupos dos valores médios de TBA-RS, conteúdo total de carbonilas e de sulfidrilas, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual .....	124
Figura 11 - Comparações intra e entre grupos dos valores médios da atividade da GSH-Px, CAT e SOD, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual .....	125

Figura 12 – Frequências de respondentes entre os grupos, nos parâmetros de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes .....	127
Figura 13 - Frequências de respondentes entre os grupos, nos parâmetros inflamatórios ....	128
Figura 14 - Frequências de respondentes entre os grupos, nos parâmetros metabólicos .....	129

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP: adenosina difosfato ou difosfato de adenosina

ATP: adenosina trifosfato ou trifosfato de adenosina

CAT: catalase

DAMP: padrão molecular associado a danos

DCNT: doença crônica não-transmissível

DNA: ácido desoxirribonucleico

ERN: espécie reativa de nitrogênio

ERO: espécie reativa de oxigênio

GR: glutathione redutase

GSH: glutathione

GSSH: glutathione dissulfeto

GSH-Px: glutathione peroxidase

GST: glutathione S-transferase

HIIT: high intensity interval training

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: peróxido de hidrogênio

IL: interleucina

IMC: índice de massa corporal

LPS: lipopolissacarídeo

MDA: malondialdeído

NADPH: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

NF- $\kappa$ B: fator nuclear kappa beta

O<sub>2</sub><sup>•-</sup>: radical superóxido

OH<sup>•</sup>: radical hidroxil

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAMP: padrão molecular associado a patógenos

PRR: receptor de reconhecimento de padrões inatos

PSE: percepção subjetiva de esforço

PSS: Escala de Estresse Percebido

RNA: ácido ribonucleico

SOD: superóxido dismutase

SOD-CuZn: superóxido dismutase cobre-zinco

SOD-Mn: superóxido dismutase manganês

TAB: tecido adiposo branco

TAM: tecido adiposo marrom

TBA-RS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TLR: receptor do tipo *toll*

TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa

VO<sub>2máx</sub>: volume máximo de oxigênio



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análises descritivas dos parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, marcadores metabólicos e inflamatórios, e comparações entre os grupos controle e intervenção no <i>baseline</i> .....	115
Tabela 2 – Análises descritivas dos parâmetros antropométricos, clínicos, comportamento sedentário, capacidade funcional e estresse percebido, e comparações entre os grupos controle e intervenção no <i>baseline</i> .....	116
Tabela 3 - Comparações intra e entre grupos dos parâmetros antropométricos e clínicos, estresse percebido e capacidade funcional, antes e após 12 semanas, e efeito da intervenção .....	118
Tabela 4 – Comparações intra e entre grupos dos marcadores metabólicos e inflamatórios, antes e após 12 semanas, e efeito da intervenção .....	120
Tabela 5 – Comparações intra e entre grupos dos parâmetros de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes, antes e após 12 semanas, e efeito da intervenção .....	123
Tabela 6 – Potenciais mediadores do efeito do HIIT sobre os parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes .....	187
Tabela 7 – Potenciais mediadores do efeito do HIIT sobre os parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes (continuação) .....	188
Tabela 8 – Potenciais mediadores do efeito do HIIT sobre os parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes (continuação) .....	189

## LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido .....	173
APÊNDICE B - Termo de autorização para uso de imagem .....	178
APÊNDICE C - Formulários para coleta de dados .....	179
APÊNDICE D – Questionário de Frequência Alimentar (QFA) .....	181
APÊNDICE E – Lista de exercícios do programa de HIIT .....	185
APÊNDICE F - Frequência semanal de consumo dos grupos alimentares e comparações entre os grupos controle e intervenção, no <i>baseline</i> .....	186
APÊNDICE G - Efeito mediado do HIIT sobre os parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, e marcadores inflamatórios e metabólicos .....	187

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO A - Publicação de capítulo de livro .....	190
ANEXO B - Submissão de revisão sistemática a periódico científico .....	191
ANEXO C - Parecer consubstanciado do CEP/Univille .....	193
ANEXO D - Carta de anuência da Secretaria Municipal de Saúde .....	194
ANEXO E - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) .....	195
ANEXO F - Escala CR10 de Borg .....	196
ANEXO G - Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) .....	197
ANEXO H – Classificação do nível de atividade física .....	201
ANEXO I - Critério Brasil .....	202
ANEXO J - Escala de Estresse Percebido (PSS-10) .....	203

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	19
2 OBJETIVOS .....	23
2.1 Objetivo Geral .....	23
2.2 Objetivos Específicos .....	23
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	24
3.1 OBESIDADE .....	24
3.1.1 Diagnóstico da obesidade em adultos.....	24
3.1.2 Prevalência de obesidade em adultos .....	26
3.1.3 Causas e consequências da obesidade .....	29
3.1.4 Tratamento da obesidade .....	36
3.2 METAINFLAMAÇÃO NA OBESIDADE .....	39
3.2.1 Mecanismos subjacentes à metainflamação na obesidade .....	40
3.2.1.1 Expansão e remodelamento do tecido adiposo .....	40
3.2.1.2 Mecanismos relacionados ao estresse oxidativo e o sistema antioxidante .....	44
3.2.1.3 Microbiota intestinal.....	50
3.2.1.4 Mecanismos relacionados à expressão gênica e secreção de citocinas .....	52
3.3 EXERCÍCIO FÍSICO E METAINFLAMAÇÃO NA OBESIDADE .....	57
3.3.1 Efeitos do exercício físico no tratamento da metainflamação .....	57
3.3.2 Treinamento intervalado de alta intensidade .....	62

3.3.3 Efeitos de intervenções com HIIT sobre a resposta redox, imunometabólica e inflamatória na obesidade .....	66
4 INTERDISCIPLINARIDADE .....	89
5 SUPORTE PSICOLÓGICO .....	90
6 MATERIAIS E MÉTODOS .....	91
6.1 Modelo e local de pesquisa .....	91
6.2 Desenho do estudo .....	91
6.3 População e procedimento amostral .....	93
6.3.1 População de estudo .....	93
6.3.2 Procedimento amostral .....	93
6.4 Critérios de inclusão e exclusão .....	94
6.5 Estudo piloto .....	95
6.6 Instrumentos e procedimentos da pesquisa .....	95
6.6.1 Procedimentos iniciais .....	96
6.6.2 Coleta de dados .....	97
6.6.2.1 Avaliações clínicas .....	98
6.6.2.2 Avaliação antropométrica e de composição corporal .....	98
6.6.2.3 Avaliação da capacidade funcional .....	100
6.6.2.4 Avaliação do nível de atividade física e do comportamento sedentário.....	101
6.6.2.5 Avaliação do nível socioeconômico .....	102
6.6.2.6 Avaliação dos hábitos alimentares .....	102

6.6.2.7 Avaliação do nível de estresse percebido .....	103
6.6.2.8 Análises bioquímicas .....	103
6.6.2.8.1 Análise dos parâmetros de estresse oxidativo e da atividade enzimática .....	103
6.6.2.8.2 Avaliação do perfil metabólico .....	106
6.6.2.8.3 Avaliação dos marcadores inflamatórios .....	107
6.7 Programa de HIIT .....	108
6.8 Percepções e sentimentos vivenciados pelos participantes .....	109
6.9 Tratamento estatístico .....	110
6.9.1 Análises quantitativas .....	110
6.9.2 Análise qualitativa .....	112
7 RESULTADOS .....	114
7.1 Características dos participantes.....	114
7.2 Efeitos de 12 semanas de HIIT sobre os desfechos primários e secundários .....	117
7.3 Prevalência de responsividade entre os grupos nos parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, marcadores inflamatórios e metabólicos .....	126
7.4 Efeito mediado do HIIT sobre os parâmetros inflamatórios, metabólicos, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes .....	129
7.5 Percepções e sentimentos vivenciados pelos participantes .....	130
8 DISCUSSÃO .....	133
8.1 Efeitos de 12 semanas de HIIT sobre os desfechos primários e secundários .....	133
8.2 Prevalência de responsividade entre os grupos nos parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e nas enzimas antioxidantes .....	148

8.3 Efeito mediado do HIIT sobre os parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e nas enzimas antioxidantes .....	152
8.4 Limitações e pontos fortes do estudo .....	154
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	156
REFERÊNCIAS .....	157
APÊNDICES .....	173
ANEXOS .....	190

## 1 INTRODUÇÃO

O elevado contingente de adultos com obesidade grave no Brasil responde por aumentos da morbimortalidade e redução da expectativa de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). A prevalência de obesidade em 25,9% da população brasileira apontada na última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada em 2019 (IBGE, 2020), demonstrou crescimento em relação à taxa observada (14,8%) no inquérito nacional realizado anteriormente (IBGE, 2010). Somado a isso, há uma tendência de aumento dos casos graves da doença que tem repercutido na crescente procura pela cirurgia bariátrica, como alternativa de tratamento. Tal cenário, implica o represamento das longas filas de espera do Sistema Único de Saúde (SUS), contribuindo para o agravamento das comorbidades típicas da obesidade, como a hipertensão arterial, diabetes e aterosclerose (ABESO, 2016; KELLES et al., 2015; MALTA et al., 2019; SBCBM, 2019).

A origem dessas comorbidades está relacionada ao estado de inflamação subclínica crônica associado a disfunções metabólicas, denominado como metainflamação (RUSSO et al., 2021; LI et al., 2018). Também conhecida como inflamação metabólica ou de baixo grau, a inflamação subclínica é caracterizada pelo desequilíbrio na dinâmica de secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias pelo tecido adiposo, as quais são reconhecidas como mediadoras e reguladoras de respostas imunes e inflamatórias (HOTAMISLIGIL, 2017; SIPPEL et al., 2014).

A inflamação metabólica é considerada o processo patofisiológico chave que dá origem ou agrava as comorbidades associadas à obesidade, como a resistência insulínica, o diabetes tipo 2 e a aterosclerose. Ela tem como mecanismos subjacentes a expansão e o remodelamento do tecido adiposo, bem como sua infiltração por células imunes com perfil pró-inflamatório (CHENG et al., 2021; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014), a disbiose da microbiota intestinal (DAO; CLÉMENT, 2017), o desequilíbrio do estado redox (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022; CHENG et al., 2021; LI et al., 2018) e a sinalização exacerbada e contínua de genes e vias celulares sensíveis a esse desequilíbrio.

De fato, a sobrecarga lipídica da obesidade expande demasiadamente a estrutura matricial do adipócito, provoca hipóxia, e afeta a sinalização da insulina e a atividade inflamatória do tecido adiposo. Como resultado, causa o desequilíbrio da homeostase redox mitocondrial, aumenta a formação de EROs e impulsiona a instalação do estresse oxidativo (PATERGNANI et al., 2021; MASSCHELIN et al., 2020; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014; YE,



2011). Por consequência, as EROs interagem com o metabolismo celular e o microambiente inflamado dos adipócitos, induzindo a produção de novos mediadores pró-inflamatórios, retroalimentando a resistência insulínica e tornando sistêmico o quadro de inflamação subclínica característico da obesidade (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022).

Por outro lado, a literatura científica acerca dos mecanismos patofisiológicos da metainflamação também aponta evidências quanto aos efeitos benéficos do exercício físico sobre o perfil metabólico de pessoas com obesidade. Isto envolve a modulação do estado redox, do quadro inflamatório (BOUZID et al., 2018) e da expressão de genes sensíveis (SOLTANI et al., 2020a; SAKURAI et al., 2017; MAZUR-BIALY; POCHEĆ; ZARAWSKI, 2017; YOU et al., 2013), assim como a melhora da estrutura e funcionalidade do tecido adiposo, ainda que não haja diminuição da gordura corporal (SOLTANI et al., 2020b).

Neste sentido, diversos ensaios clínicos demonstraram melhorias em parâmetros antropométricos, cardiometabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo em resposta a modalidades como treinamento resistido, exercício aeróbico de longa duração e treinamento combinado (exercícios resistidos + aeróbicos) em pessoas com excesso de peso ou obesidade (PATTEN et al., 2022; RELJIC et al., 2022; SCOTT et al., 2019; BRUNELLI et al., 2015; BONFANTE et al., 2017). O treinamento combinado, por sua vez, tem sido recomendado por instituições nacionais e internacionais para o tratamento da obesidade e suas comorbidades (ACSM, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b).

Da mesma forma, programas de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) mostraram-se eficazes na melhora metabólica de pessoas com obesidade, a julgar por estudos que comprovaram seus efeitos anti-inflamatório, imunorregulador e antioxidante, acompanhado (FLENSTED-JENSEN et al., 2021; SOLTANI et al., 2020c; HENKE et al., 2018), ou não, de redução da adiposidade corporal (SOLTANI et al., 2020b; BARRY et al., 2018). Dentre os estudos analisados, diferentes protocolos de HIIT foram aplicados, predominando o uso de cicloergômetro, esteira e corrida ao ar livre, sendo que apenas um utilizou exercícios com sustentação do peso corporal, e outro, a combinação de exercícios resistidos com aeróbicos (CHIIT) (SOLTANI et al., 2023; D'AMURI et al., 2022; PATTEN et al., 2022; LIONETT et al., 2020; SCOTT et al., 2019; HENKE et al., 2018).

Apesar da atual popularidade do HIIT, sua elevada taxa de adesão, e por ser considerado seguro para a população com doenças crônicas e excesso de peso (MARTLAND et al., 2019), poucos ensaios clínicos foram encontrados investigando seus efeitos sobre parâmetros de inflamação, estresse oxidativo e enzimas antioxidantes na população específica com obesidade

grave. Portanto, são necessárias novas investigações sobre estes desfechos em resposta ao HIIT no contexto da obesidade. Ademais, a revisão da literatura realizada sobre este tema realçou lacunas investigativas em face da divergência dos resultados encontrados, da diversidade metodológica quanto aos desfechos analisados, população estudada, protocolo de exercício utilizado e duração das intervenções.

Em relação ao protocolo de HIIT, grande parte dos estudos publicados tem utilizado a proporção de esforço/recuperação igual a 1:1. Porém, o uso de protocolos mais intensos como a relação 2:1, proposta nesta pesquisa, não foi verificado nos ensaios clínicos analisados com a população adulta que tem obesidade. Assim, a heterogeneidade dos estudos dificulta a elaboração de um consenso quanto ao protocolo mais eficaz e os mecanismos precisos do HIIT que desencadeiam efeitos sobre o estado redox, e os parâmetros inflamatórios e metabólicos.

Neste sentido, a eficácia do HIIT sobre a saúde de pessoas saudáveis ou com obesidade tem sido atribuída à alta intensidade do esforço realizado, uma vez que ela promove o aumento do consumo máximo de oxigênio e do gasto energético total. Além disso, ocorrem adaptações crônicas importantes no músculo esquelético, como aumentos na capacidade oxidativa, no conteúdo de glicogênio em repouso e na oxidação lipídica, redução na utilização de glicogênio e produção de lactato, bem como o aprimoramento da estrutura e função vascular periférica (ACSM, 2014; GIBALA et al., 2012).

Entretanto, com base em alguns autores, ainda existem questões inconclusivas como, por exemplo, se os efeitos do HIIT são diretos ou se dependem de fatores como adiposidade e massa muscular (SOLTANI et al., 2020a; PANATI; SUNEETHA; NARALA, 2016). O reconhecimento destas questões supõe a necessidade de estudos como o presente, tendo o HIIT como modalidade escolhida para a intervenção, o que poderá contribuir para a evolução do conhecimento científico nesta área.

Ao propor uma intervenção não medicamentosa baseada em exercícios físicos para a população que vive com obesidade grave e suas comorbidades, elegíveis à cirurgia bariátrica e atendidas pelo SUS, esta pesquisa atende algumas necessidades do ponto de vista da saúde pública. Inicialmente, por contribuir para a melhoria na qualidade da atenção à saúde de uma parcela da população com obesidade, atuando na prevenção secundária. Além disso, pelo fato de demonstrar concretamente que é válido investir na promoção da atividade física.

Em médio e longo prazo, iniciativas como essa podem repercutir na redução dos gastos públicos com atendimentos, medicações, internações e procedimentos cirúrgicos, os quais representam cerca de 41% do total de custos com saúde pública (R\$1,42 bilhão), sem contar as

despesas indiretas por afastamentos do trabalho, absenteísmo e aposentadorias precoces. Além disso, o risco de reganho de peso após a bariátrica é uma realidade observada naqueles que não consolidam uma mudança no estilo de vida, já que se trata de uma doença crônica (NILSON et al., 2020; ABESO, 2016).

Diante das considerações, a presente proposta está em consonância com um dos objetivos do desenvolvimento sustentável (ODS/ONU) - “Saúde e Bem Estar” (ODS 3), e vem ao encontro das metas do novo Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não-Transmissíveis no Brasil 2021-2030 (Plano de Dant), ou seja, de prevenir e controlar as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e seus fatores de risco, como a obesidade e a inatividade física (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b).

Diante do exposto, este estudo propõe “avaliar os efeitos do HIIT sobre os parâmetros da metainflamação, em indivíduos com obesidade grave atendidos pelo SUS”.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do HIIT sobre os parâmetros da metainflamação, em indivíduos com obesidade grave atendidos pelo SUS em Joinville/SC.

### 2.2 Objetivos Específicos

- 1) Investigar o efeito de 12 semanas de HIIT sobre os parâmetros metabólicos (glicose, insulina, HOMA-IR, QUICKI), inflamatórios (IL-6, IL-10, leptina, adiponectina, resistina e irisina), de estresse oxidativo (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, conteúdo total de sulfidrilas e de proteínas carboniladas) e enzimas antioxidantes (catalase, glutathiona peroxidase e superóxido dismutase), em indivíduos com obesidade grave.
- 2) Analisar o efeito de 12 semanas de HIIT sobre os parâmetros antropométricos (massa corporal, IMC, massa magra, massa gorda, percentual de gordura e circunferência abdominal) e fisiológicos (taxa metabólica basal e frequência cardíaca de repouso), estresse percebido e capacidade funcional (distância percorrida no TC6), em indivíduos com obesidade grave.
- 3) Determinar a prevalência de respondentes nos parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes, em indivíduos com obesidade grave.
- 4) Verificar se o efeito direto do HIIT sobre os parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes, é mediado por variáveis antropométricas (IMC, massa gorda, massa magra, circunferência abdominal e percentual de gordura), em indivíduos com obesidade grave.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 OBESIDADE

##### 3.1.1 Diagnóstico da obesidade em adultos

A definição de obesidade da Organização Mundial da Saúde (OMS), adotada pela Abeso (2016), reconhece esta enfermidade como uma “doença multifatorial complexa caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura, que apresenta riscos à saúde”. Em estudos epidemiológicos, e mesmo na prática clínica, o critério mais comumente utilizado na avaliação inicial do excesso de peso e da obesidade é o índice de massa corporal – IMC ( $\text{massa corporal/estatura}^2$  [ $\text{kg/m}^2$ ]), ainda que não represente totalmente a adiposidade corporal total e sua distribuição, e sofra influências de outros elementos da composição corporal, como a massa livre de gordura.

A classificação da obesidade pelo IMC, em adultos, leva em conta sua associação com doenças crônicas ou mortalidade, sendo categorizada em classe I ( $\text{IMC} \geq 30 < 35 \text{ kg/m}^2$ ), classe II ( $\text{IMC} \geq 35 < 40 \text{ kg/m}^2$ ) e classe III ou obesidade grave ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), conforme classificação para descendentes de europeus da OMS. Entretanto, a Federação Mundial de Obesidade incluiu a classe II como obesidade grave ou severa no último Atlas Mundial da Obesidade 2022 (WHO, 2022a; WORLD OBESITY FEDERATION et al., 2022; ABESO, 2016).

Ao considerar as limitações do IMC e os possíveis vieses de subestimação ou superestimação, é recomendado o seu uso combinado com outras formas de avaliação da distribuição da gordura corporal, como a circunferência abdominal, para estratificação de riscos à saúde (ABESO, 2013). Por estar fortemente associada com o IMC e os conteúdos de gordura corporal total, subcutânea e visceral, a medida da circunferência abdominal há muito tempo é reconhecida como indicadora de obesidade abdominal (ou visceral) e recomendada na investigação de riscos à saúde, tanto em decorrência do excesso de peso quanto de gordura central (MA et al., 2013; LEAN; HAN; MORRISON, 1995).

As recomendações internacionais quanto ao local para a sua mensuração variam, porém, constatou-se que o ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca, medido no plano horizontal (proposta da OMS e Federação Internacional de Diabetes/IDF) é uma referência melhor do que a medida no plano horizontal da borda superior da crista ilíaca (proposto pelo *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*, NCEP ATP-III) para a detecção do excesso de adiposidade central, especialmente em mulheres (MA et al., 2013). A

proposta da OMS e da IDF foram adotadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (BRANDÃO et al., 2005) e se assemelha à proposta de Petroski (2011), que propôs a medida no maior perímetro entre a última costela e a crista ilíaca.

Para o diagnóstico de obesidade abdominal em adultos, é comum o uso dos pontos de corte inicialmente sugeridos por Lean, Han e Morrison (1995) e, posteriormente, adotados no NCEP ATP-III (homens:  $\geq 102$  cm; mulheres:  $\geq 88$  cm) e pela IDF, que estabeleceu valores limítrofes menores para a classificação de obesidade visceral, associando ao risco cardiovascular e à síndrome metabólica de diversas etnias, dentre as quais, os caucasianos europeus (homens:  $\geq 94$  cm; mulheres:  $\geq 80$  cm), incluindo os que vivem nos continentes americanos (ABESO, 2016).

Outra forma de diagnosticar o excesso de adiposidade corporal é a análise de eletrobioimpedância ou bioimpedância elétrica (BIA), que consiste em passar uma corrente elétrica alternada de baixa intensidade pelo corpo para medir a impedância corporal total (oposição ao fluxo da corrente). O cálculo da impedância é feito com base na resistência (restrição ou voltagem perdida) e na reatância (outra força resistiva à corrente), o que permite estimar indiretamente a massa livre de gordura (MLG) e a água corporal total (ACT). Para isso, são utilizadas equações preditivas baseadas em modelos generalizados para populações heterogêneas em termos de idade, gênero e gordura corporal (configuradas nos aparelhos de BIA), ou modelos específicos para idade, etnia, e níveis de gordura corporal e de atividade física (HEYWARD, 2011).

Atualmente, segundo Heyward (2011), existem diversos modelos de analisadores de BIA, mas a configuração tetrapolar é a mais tradicional, com eletrodos posicionados na mão, punho, pé e tornozelo, ao lado direito do corpo. Independentemente do modelo utilizado, fatores como alimentação, bebida, desidratação e exercício físico devem ser controlados previamente ao teste, pois podem alterar o estado de hidratação e comprometer a resistência corporal total. Desse modo, pode haver superestimação da MLG, ou sua subestimação, como no caso específico da desidratação. Considerando que a resistência pode variar em função da hidratação (de 3,1% a 3,9%), as seguintes orientações são necessárias antes do teste, a fim de controlar possíveis oscilações na quantidade de ACT:

- a) não comer nem beber nas 4 horas anteriores ao teste;
- b) não praticar exercício moderado ou vigoroso nas 12 horas que precedem o teste;
- c) evacuar completamente 30 minutos antes do teste;
- d) abster-se do consumo de álcool nas 48 horas anteriores ao teste;

- e) não ingerir diuréticos (incluindo cafeína) antes da avaliação, a menos que sejam prescritos por médico;
- f) adiar o teste se estiver em período menstrual e perceber retenção de água.

Por fim, a BIA é um método rápido, não invasivo, que exige pouca habilidade técnica, e relativamente barato para avaliar a composição corporal em pesquisas, inclusive de pessoas com obesidade. Do ponto de vista clínico, o estabelecimento de critérios para o diagnóstico da obesidade permite identificar aqueles com necessidade de tratamento para a redução do peso corporal. Além disso, sob uma perspectiva epidemiológica, a identificação dos casos de obesidade possibilita o monitoramento da evolução desta enfermidade, atendendo a uma necessidade da vigilância em saúde (HEYWARD, 2011; ABESO, 2016).

### 3.1.2 Prevalência de obesidade em adultos

O mundo vem presenciando há muitas décadas a transição do estado nutricional das populações e estimativas globais têm demonstrado que os índices de obesidade ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) vêm progredindo nos últimos 30 anos e assumindo proporções epidêmicas. Atualmente, o panorama mundial revela que a prevalência desta enfermidade segue aumentando em homens e mulheres de todos os países, e em todos os grupos etários e socioeconômicos. No entanto, a maior proporção de pessoas com obesidade é do sexo feminino e vive nos países de renda baixa e média, justamente onde a subnutrição é uma realidade que acompanha os índices de obesidade (WORLD OBESITY FEDERATION, 2022).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que 650 milhões de adultos vivem com obesidade no mundo atualmente, e que os números continuam subindo (WHO, 2022b). Uma estimativa global de 15% de obesidade (homens = 13%; mulheres = 17%) foi apresentada no IV Atlas Mundial da Obesidade em 2022, sendo que na sua quinta edição foram divulgadas somente as proporções de homens (14%) e mulheres (18%) afetados pela obesidade (WORLD OBESITY FEDERATION, 2022; 2023a). Ao considerar o quadro severo da doença ( $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) no mesmo período, as estimativas foram de 5% no total, sendo de 3% e 6%, respectivamente, no sexo masculino e feminino, indicando maior prevalência nas mulheres em diferentes categorias de IMC (WORLD OBESITY FEDERATION et al., 2022).

Em sinergia com o cenário mundial, o Brasil também teve crescimento nas taxas de obesidade, num período de 10 anos. Na Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada

entre os anos de 2008-2009, foi identificada uma taxa de 14,8% de pessoas com obesidade, sendo 12,5% de homens e 16,9% de mulheres (IBGE, 2010). Dez anos depois, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS 2019) apontou 25,9% de brasileiros vivendo com obesidade, dos quais 21,8% eram homens e 29,5% mulheres (IBGE, 2020). Estes dados foram recentemente divulgados no Observatório Mundial de Obesidade (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023b).

Em um levantamento realizado em 2021 e divulgado no relatório da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico – Vigitel, os valores não apresentaram grandes alterações em relação à PNS 2019, apontando uma taxa de 22,4% de obesidade entre os 27.093 entrevistados sendo 22% de homens e 22,6% de mulheres (IBGE, 2022). Deve-se considerar, porém, as diferenças metodológicas entre os dois inquéritos, visto que na PNS 2019 os valores de peso e estatura foram obtidos por mensuração padronizada *in loco*, enquanto os dados da Vigitel baseiam-se em medidas autorrelatadas e, portanto, mais suscetíveis a vieses de “super” ou subestimação.

Em relação à prevalência de obesidade grave no Brasil, esses dados não foram analisados na PNS 2019, e as informações disponíveis sobre as categorias mais elevadas de IMC baseiam-se no inquérito da Vigitel 2018. A análise de Malta et al. (2019), com base nesses dados, constatou uma tendência de aumento das taxas de obesidade grave no período entre 2006 (1,1%) e 2017 (1,7%), maior nas mulheres (1,9%) do que nos homens (1,4%), e na faixa etária entre 24 e 55 anos de idade. Vale destacar o levantamento da Secretaria de Atenção Primária à Saúde, que revelou 624 mil pessoas na categoria grave de obesidade atendidas no ano de 2021 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Apesar desses dados não serem representativos da população brasileira, permite uma estimativa da demanda de atendimentos no sistema público de saúde no período citado.

O elevado contingente de pessoas com obesidade grave no Brasil tem aumentado o número de indivíduos elegíveis à cirurgia bariátrica e metabólica, observando-se os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde de um  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ . Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), apesar do aumento na procura pela bariátrica, o número de procedimentos cirúrgicos reduziu após a pandemia por COVID-19 em função da interrupção nos atendimentos. Os últimos dados divulgados pela SBCBM revelaram uma queda de 77% no número de cirurgias realizadas pelo SUS em 2021 (1.935) em comparação ao ano de 2019 (12.568) (SBCBM, 2022).



Portanto, agrava o fato de que o incessante aumento dos casos graves de obesidade esbarra na incapacidade de se atender toda a demanda de cirurgias, que recai em grande parte sobre o SUS. Tal fato contribui para prolongar o período de espera pela cirurgia (SBCBM, 2022), que é suficiente para piorar o perfil pré-cirúrgico dos pacientes devido ao agravamento das comorbidades, podendo comprometer também o quadro pós-operatório com riscos de complicações e óbitos após a bariátrica (KELLES et al., 2015).

As evidências demonstraram que as estimativas brasileiras corroboram o panorama mundial de crescimento da obesidade, incluindo a categoria severa da doença, com predominância no sexo feminino. Diante disso, o governo brasileiro criou o novo Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não-Transmissíveis no Brasil 2021-2030 – Plano de Dant (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b).

Com abrangência mundial, o *United Action for Better Health* da OMS, é outra iniciativa com o objetivo de conter o avanço da obesidade até 2025, além de prevenir e controlar as DCNT e seus fatores de risco, como a obesidade e a inatividade física. Entretanto, apesar dessas iniciativas, nenhum êxito foi observado até o momento em nenhum dos países sob monitoramento, no sentido de se aproximar das metas propostas (WHO, 2022a).

Numa perspectiva negativa, o V Atlas Mundial da Obesidade de 2023, publicado no último Dia Mundial da Obesidade, divulgou estimativas para o ano de 2035, projetando o panorama de um bilhão e meio de adultos ao redor do mundo sob a condição de obesidade, numa proporção de 27% de mulheres para 23% de homens. Para o Brasil a projeção também é alta, isto é, de 41% da população adulta vivendo com obesidade, considerando-se uma taxa anual de incidência de 2,8% (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023a). Além disso, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas no mundo possam atingir um IMC igual ou maior que 35 kg/m<sup>2</sup> em 2030, considerando a dificuldade dos países em conter o avanço da prevalência de obesidade (WORLD OBESITY FEDERATION et al., 2022).

Diante de tais evidências, a OMS estabeleceu uma chamada para um amplo Plano de Ação Global sobre Obesidade em 2022 - o *Global Action Plan on Obesity*, que leva em conta os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS), particularmente o terceiro ODS: *garantir o acesso à saúde de qualidade e promover o bem-estar para todos, em todas as idades*. Essa iniciativa se propõe a discutir ações para reverter este cenário negativo, repensando questões estruturais no ambiente moderno e que conduzem à epidemia atual de obesidade (WHO, 2022a).

Sendo assim, estão na pauta assuntos como os ambientes obesogênicos, os sistemas alimentares, a proliferação de jogos *online*, o sedentarismo e o marketing digital. Além disso,

está no centro da discussão a questão da educação para a saúde e obesidade, abrangendo o treinamento de equipes profissionais de saúde a fim de evitar o estigma do peso e as disparidades no acesso à informação. O envolvimento dos países numa ação global para a redução da obesidade e suas consequências, em todos os grupos etários, é reconhecido pela OMS como um desafio urgente e crucial para o alcance de suas metas (WHO, 2022a).

### 3.1.3 Causas e consequências da obesidade

Numa visão preliminar, pode-se dizer que o ganho de peso em termos de adiposidade corporal decorre do desequilíbrio entre consumo e gasto energético, em favor do primeiro, por determinado período. Todavia, os mecanismos, fatores e comportamentos que conduzem a esse desequilíbrio, os quais já compõem um cenário bastante complexo, ainda podem sofrer inúmeras influências devido a interação entre si. Por este motivo, a etiologia da obesidade é considerada complexa e multifatorial, resultante da interação de aspectos biológicos, ambientais, comportamentais (estilo de vida) e emocionais, que se somam e produzem efeitos sobre a saúde na medida em que perduram ao longo da vida (WHO, 2022a; ABESO, 2016).

Do ponto de vista biológico, existem evidências sobre a influência genética no ganho de peso, confirmadas pela observação de agregação familiar do IMC (WANG; SNIEDER; HARTMAN, 2022) e também por semelhanças em padrões alimentares entre gêmeos monozigóticos (KIM et al., 2022). De fato, a história familiar positiva para obesidade é um fator importante para a manifestação nos descendentes, pois o risco aumenta drasticamente quando se comparam filhos em que a obesidade está presente em um genitor (50% de risco de desenvolver obesidade), em ambos (80%) e nenhum (9%) (ABESO, 2016).

No campo da genética, a pesquisa realizada por Loos e Yeo (2022) apontou importantes descobertas científicas, partindo do conhecimento inicial de que a obesidade, embora se manifeste no quadro clínico de diversas doenças mendelianas (obesidade monogênica), sua forma comum tem herança poligênica (obesidade comum ou poligênica). Tradicionalmente, segundo os autores, essas duas abordagens sempre foram consideradas doenças distintas, porém, estudos recentes de associação ampla do genoma (GWAS) com grandes amostras e tecnologias avançadas de sequenciamento genético reconheceram que elas se encontram num mesmo espectro com bases biológicas e genéticas comuns, diferentemente do que se pensava.

Neste sentido, ambas abordagens sofrem influências da via leptina-melanocortina e da sinalização TrkB-BDNF, cujas mutações resultam em hiperfagia e obesidade grave em

humanos e camundongos, e as variantes genéticas mais sutis dos mesmos genes podem determinar o IMC do indivíduo. Ainda, além da conhecida influência de regiões como o hipotálamo e a hipófise na regulação do apetite, descobriram-se interferências de outras áreas cerebrais ligadas à aprendizagem, cognição e emoção (hipocampo e sistema límbico), assim como ao vício e recompensa (ínsula e substância negra), atribuindo-se ao cérebro papel central na modulação do peso corporal (LOOS; YEO, 2022).

Tais descobertas corroboraram achados anteriores sobre a regulação neuroquímica do prazer associado ao comportamento alimentar, especificamente em relação aos alimentos ricos em açúcar, os quais parecem causar uma espécie de conforto emocional. Korb et al. (2020) demonstraram que o conhecido “mecanismo de recompensa” se traduz numa sensação de prazer associado ao consumo desses alimentos, e pode ser explicado por bases neuroquímicas ligadas às vias de neurotransmissão opioidérgica e dopaminérgica que envolvem componentes como o “querer” e o “gostar”.

Em relação à via dopaminérgica, alguns pesquisadores demonstraram por meio de ensaio pré-clínico que a sua sinalização pode ser alterada em função de uma modificação na microbiota intestinal induzida por dieta rica em gorduras. Além disso, confirmaram o papel da via aferente vagal como mediadora na comunicação do eixo intestino-cérebro. Esses achados reiteraram a influência da microbiota em modular a sinalização de recompensa associada à alimentação, e a importância de se manter intacta a sinalização vagal entre a microbiota intestinal e o cérebro, o que é crítico para a manutenção do peso corporal (KIM et al., 2023).

A associação entre as alterações na estrutura vagal e a perda de saciedade, com consequente aumento da ingesta alimentar e do peso corporal, foi verificada anteriormente por (KIM et al., 2020). Utilizando modelos animais sob dieta com alto teor de gorduras, estes autores concluíram que a disbiose intestinal induzida pela dieta pode provocar a remodelação vagal e que isto ocorre, potencialmente, pela ativação de células do sistema imune. Além disso, estes autores também identificaram algumas bactérias pró-inflamatórias (*Dorea* e *Bacilli*) como potenciais agentes na perturbação da sinalização vagal induzida pela microbiota.

Coletivamente, essas evidências confirmam a influência dos fatores biológicos no desenvolvimento da obesidade. Entretanto, o posicionamento atual da OMS sobre a etiologia desta enfermidade abrange, além desses fatores, também os aspectos ambientais, psico-sociais e comportamentais sob a perspectiva ecológica de um ambiente moderno obesogênico, o qual pode atuar como mediador dos fatores que influenciam o ganho de peso (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023a; WHO, 2022a).

Sob essa ótica, as mudanças ambientais alavancadas pela crescente urbanização, como a redução dos espaços de promoção da vida ativa e a transição nutricional diante da ampla oferta de alimentos industrializados não saudáveis, modificaram o modo de viver das pessoas e retratam a realidade do mundo moderno. As comodidades e atrativos oferecidos pelo crescente desenvolvimento de tecnologias e serviços estão cada vez mais integrados na vida diária e conduzem as populações ao redor do mundo para uma vida sedentária, nutricionalmente desequilibrada e propensa ao acúmulo excessivo de gordura (WHO, 2022a; 2022b).

Sendo assim, a OMS considera que as causas da epidemia mundial de obesidade passam por fatores como a popularização dos jogos digitais e os ambientes virtuais influenciadores do comportamento alimentar, incluindo marketing digital, varejo *online* e aplicativos para entrega de alimentos em domicílio, os quais costumam estimular o consumo de alimentos com alta densidade energética e pouco nutritivos (WHO, 2022a). Ainda, reconhece-se também a relevância de aspectos socioeconômicos neste contexto, observando-se que a epidemia global de obesidade vem crescendo numa proporção maior em países com renda entre baixa e média, justamente onde a má nutrição coexiste e cresce paralelamente (WORLD OBESITY FEDERATION, 2022).

Ao corroborar esta ideia, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reconhece que os determinantes sociais de saúde, representados pelas condições de vida dos indivíduos, podem ser decisivos quanto às oportunidades e escolhas que as pessoas fazem em relação a sua saúde e, portanto, afetam o risco de doenças crônicas como a obesidade (CDC, 2022).

Diante deste cenário, o último Atlas Mundial da Obesidade expôs a problemática dos sistemas alimentares e a má nutrição das populações, bem como a inatividade física, como fatores determinantes do aumento da prevalência de obesidade no mundo (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023a).

No Brasil, as últimas Diretrizes Brasileiras de Obesidade de 2016 (ABESO, 2016) também elegeram os baixos níveis de atividade física e a elevada ingestão calórica como os fatores ambientais mais determinantes do ganho de peso. De acordo com essas diretrizes, o comportamento alimentar pode proporcionar o ganho de peso de diversas formas, seja pelo hábito frequente de comer em redes de *fast food*, pelo aumento das porções ingeridas, ou devido ao tempo restrito para as refeições, que desregula os mecanismos de saciedade. Além disso, outro fator importante a ser considerado é a baixa qualidade dos alimentos consumidos nas

últimas décadas, com alta palatabilidade, extremamente calóricos, de rápida digestão e absorção, e com baixa capacidade de saciedade.

Da mesma forma, os baixos níveis de atividade física diária e o comportamento sedentário também representam uma causa importante para o ganho de peso, considerando que 20% a 30% do gasto energético total em adultos resulta do movimento corporal. Na fase adulta da vida, a inatividade física e o sedentarismo são, muitas vezes, relacionados ao início da vida profissional e à falta de tempo, aspectos estes, geralmente apontados como barreiras para reverter o comportamento inativo (WHO, 2022b; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b; ABESO, 2016).

No entanto, a prática regular de atividade física é considerada fator importante no estilo de vida para prevenir ou minimizar o ganho de peso (JAKICIC et al., 2019). Por reconhecer a relevância da atividade física regular para o controle do peso corporal, a qualidade de vida e a saúde, de modo geral, o Ministério da Saúde estabeleceu recomendações para a sua prática em diversas faixas etárias, demonstrando preocupação com os baixos níveis de atividade física na população brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a).

Outro fator ambiental preocupante a ser considerado na regulação do peso corporal, do ponto de vista toxicológico, são os disruptores endócrinos. Eles estão cada vez mais presentes na cadeia alimentar e são definidos como substâncias ou compostos químicos artificiais que interferem no sistema endócrino, ligando-se a receptores hormonais e/ou regulando sua expressão gênica. Sua complexa dinâmica de ação apresenta múltiplas vias que perturbam a homeostase hormonal endógena, incluindo distúrbios no metabolismo energético. Sua característica lipofílica, por exemplo, permite que se armazene por longo prazo no tecido adiposo de animais e humanos, causando ali distúrbios que podem deflagrar a obesidade, o diabetes e a síndrome metabólica (LAURETTA et al., 2019)

A literatura científica acerca das causas da obesidade demonstra que os múltiplos fatores envolvidos na sua gênese podem agir sinergicamente, modulando o peso corporal e a dinâmica de acúmulo de gordura, e provocando consequências deletérias à saúde.

As consequências nocivas do excesso de adiposidade são desfechos frequentemente analisados na investigação científica do impacto da obesidade à saúde. O ganho excessivo de peso é motivo de grande preocupação de autoridades em saúde no mundo, levando em conta sua conhecida associação com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como as condições malignas, infecciosas, cardiovasculares e musculoesqueléticas. Todas essas doenças compõem um quadro de multimorbidade (presença de pelo menos duas comorbidades) que

pode evoluir para o que a OMS chama, atualmente, de “quadro de multimorbidade complexa”, que é caracterizado pela combinação de pelo menos quatro ou mais comorbidades e está associado ao aumento do IMC (KIVIMÄKI et al., 2022; CHEN et al., 2023).

Este perfil de multimorbidades apresenta numerosas combinações e um gradiente com o grau de obesidade (I, II ou III), num padrão dose-resposta. Além disso, as interações entre as condições patológicas também são inúmeras, ao ponto em que uma morbidade pode prever a ocorrência de outra. E neste perfil, as ocorrências mais frequentes são doenças como diabetes tipo 2, hipertensão arterial, distúrbios do sono, osteoartrite, arritmias, infecções bacterianas e asma, em ordem decrescente (KIVIMÄKI et al., 2022).

A relação da obesidade com outras DCNT é preocupante porque a torna responsável por elevar o risco de morte prematura, visto que está associada às principais causas de morte como o diabetes, as doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (CDC, 2022). Essa relação foi confirmada no estudo multicorte de Kivimäki et al. (2022) com adultos entre 16 e 78 anos de idade, onde o risco de mortalidade por todas as causas chegou a ser 1,3 vezes maior em pessoas com obesidade (qualquer grau) e quase duas vezes maior naqueles com obesidade grau III (razão de risco = 1,9), comparadas as suas correspondentes eutróficas.

No mesmo estudo, as pessoas com obesidade severa (grau III) também foram as que tiveram maior redução no tempo de sobrevivência sem doença (7-8 anos), em relação àquelas com obesidade moderada (3-4 anos) e com sobrepeso (1,1 ano) (KIVIMÄKI et al., 2022). Esta associação foi anteriormente observada na faixa etária entre 40 e 75 anos de idade e independentemente de gênero, hábito de fumar, nível de atividade física e estrato social (NYBERG et al., 2018).

Sumariamente, além de confirmar a associação entre o risco de morte e o aumento do IMC, Kivimäki et al. (2022) observaram que o risco de multimorbidade surge ainda na fase adulta jovem e o agravamento para o quadro de multimorbidade complexa se torna cada vez mais comum a partir dos 45 anos de idade. Para eles, essa crescente agregação de doenças associada à obesidade pode ser explicada pelo “modelo de curso de vida” que, segundo Lynch e Smith (2005), é uma abordagem multidisciplinar para a epidemiologia de doenças crônicas que leva em consideração o efeito do tempo sobre as exposições e desfechos, reconhecendo a influência das interações de diversos processos ao longo da vida nas tendências de doenças, o que inclui determinantes socioambientais.

Diante dessas evidências, a preocupação da OMS reside no fato de que a escalada do IMC no mundo tem sido responsável por anos de vida perdidos devido à morte prematura, assim

como pelos anos vividos com incapacidades. A soma desses dois fatores resulta num índice utilizado pela OMS que representa a carga total de doença, simbolizado pela sigla DALY (do inglês, *disability-adjusted life-years*). Assim, um DALY reflete a perda de um ano de vida com saúde plena. Em 2015, cerca de 4 milhões de mortes e 120 milhões de DALYs foram atribuídos ao excesso de peso, em todo o mundo, de acordo com um levantamento feito em 195 países entre 1990 e 2015. Neste período, a incidência global de morte devido ao IMC alto foi de 28,3% e cerca de 70% das mortes ocorridas foram por doença cardiovascular (60% entre pessoas obesas), que também foi a principal causa de DALY (THE GBD COLLABORATORS, 2017).

A análise da mesma fonte de dados em período mais abrangente (1990-2017) constatou o dobro de aumento na incidência de mortes e de DALY ligados ao IMC elevado de homens e mulheres, o que pode ser explicado, em parte, pelo crescimento e envelhecimento populacional, segundo os pesquisadores (DAI et al., 2020). Nesta perspectiva, vale destacar que grande parte da população mais madura convive com obesidade, considerando que o pico da prevalência mundial em 2015 foi em faixas etárias mais avançadas nos homens (50 a 54 anos) e nas mulheres (60 a 64 anos), de acordo com os dados do The GBD Collaborators (2017).

Além disso, a julgar pela associação moderada entre obesidade e mortalidade mesmo diante da elevada carga de comorbidades, Kivimäki et al. (2022) sugeriram que a obesidade talvez reduza mais o tempo de vida sem doença do que a taxa de sobrevivência em si. Em conjunto, esses dados parecem demonstrar a persistência da obesidade ao longo da vida, ou seja, as pessoas tendem a envelhecer com obesidade e adoecer com ela, comprometendo sua saúde e qualidade de vida.

O quadro de morbidades relacionado à obesidade é encarado pela OMS como a carga de doenças e representa um custo elevado aos países, em todo o mundo. Na contabilidade do impacto econômico do excesso de peso (sobrepeso e obesidade) e das doenças relacionadas, considerando-se 161 países monitorados pelo *Global Burden of Disease – GBD Collaborators*, as informações sobre custos diretos e indiretos serviram de base para estimativas do período 2019-2060, realizadas por Okunogbe et al. (2022).

Globalmente, esses custos representaram 2,19% do produto interno bruto (PIB) em 2019, e a projeção para 2060 é aumentar para 3,29%. Em valores absolutos, os gastos (*per capita*) em 2019 ficaram em torno de US\$20 na África e US\$872 nas Américas, variando de US\$6 a US\$1.110 em países de baixa e alta renda, respectivamente. Estima-se, também, que os países de menor renda (baixa e média) apresentarão os aumentos mais expressivos até 2060 (12 a 25 vezes), em comparação aos países ricos (4 vezes), a menos que se reduzam as taxas de

prevalência de excesso de peso em pelo menos 5% anualmente, ou se revertam aos patamares de 2019. Se isto acontecer, a expectativa é uma economia média anual em torno de US\$429 ou US\$2.221 bilhões entre 2020 e 2060 (OKUNOGBE et al., 2022).

No Brasil, segundo estes autores, a perspectiva para 2060 é de aumento das despesas orçamentárias em quase seis vezes em relação ao valor observado em 2019 (US\$37.149,3), chegando a valores aproximados de 220 mil dólares. Os cálculos têm como base a prevalência de 53,8% de excesso de peso no país (crianças, adolescentes e adultos) em 2019 e a estimativa de 88,1% para 2060 (OKUNOGBE et al., 2022).

Um dos exemplos de impacto econômico no Brasil é a procura por cirurgias bariátricas, que congestionam o SUS devido ao grande contingente de pessoas evoluindo para a condição grave de obesidade. Diante da crescente demanda do SUS, a fila da cirurgia pode levar de quatro a seis anos e a espera prolongada pode tanto agravar o perfil pré-cirúrgico, com mais comorbidades e/ou aumentos no IMC, quanto comprometer o quadro pós-operatório (SBCBM, 2022, 2019; KELLES et al., 2015). De fato, algumas condições clínicas como a hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes mellitus são preditoras de complicações e óbitos após a cirurgia bariátrica (DeMARIA et al., 2007; BUCHWALD et al., 2004).

Além das repercussões econômicas, a mais recente preocupação em termos de saúde pública se refere ao risco da forma severa de COVID-19 a que estão expostos aqueles que vivem com peso excessivo, bem como o potencial de agravamento da prevalência de excesso de peso mundial como consequência dos períodos de confinamento, em que há restrição da atividade física e mudança nos padrões alimentares (WHO, 2022a).

É importante destacar também o impacto da obesidade na saúde mental, pois existem evidências de sua associação com transtornos como ansiedade e depressão (CDC, 2022). Estudos de coorte recentemente confirmaram esta associação em adultos, que foi parcialmente explicada pelo efeito mediador da inflamação sistêmica crônica e das morbidades relacionadas à obesidade.

A exemplo, (FRANK et al., 2022a) evidenciaram o risco de depressão nas diferentes classes de obesidade, porém, com maior risco na categoria grave, os quais também apresentaram maior número de sintomas depressivos. As associações mais fortes foram observadas para sintomas como “não conseguir ir em frente/falta de energia”, “pouco interesse em fazer coisas”, “sentir-se mal em relação a si mesmo” e “sentir-se deprimido”. Da mesma forma, (CHU et al., 2023) comprovaram o efeito mediador da inflamação sistêmica de baixo



grau na relação entre obesidade e sintomas depressivos somáticos (problemas de sono, baixos níveis de energia e fadiga).

Por fim, esta revisão sobre os múltiplos fatores determinantes do ganho de peso e suas consequências retratou a complexa relação “biologia-ambiente” neste contexto, e a abrangência do impacto da obesidade na vida pessoal e na sociedade. O conhecimento das causas que conduzem ao estado de obesidade e suas consequências é fundamental, pois possibilita maior assertividade ao se estabelecer cuidados preventivos e terapêuticos na prática clínica, assim como fornece subsídios para o desenvolvimento e implementação de políticas públicas que viabilizem esses cuidados em todos os níveis de atenção à saúde.

### 3.1.4 Tratamento da obesidade

A avaliação da resposta terapêutica de uma doença tão complexa como a obesidade é um grande desafio. As evidências científicas acumuladas ao longo dos anos demonstraram que não é possível obter êxito, neste sentido, sem o envolvimento de múltiplos profissionais atuando de forma interdisciplinar. Esta perspectiva é o que fundamenta as recomendações da OMS, que propõe a implementação de programas de intervenção multicomponente para o enfrentamento da obesidade e da carga de doenças que a acompanham. Isso implica envolver médicos, psicólogos, nutricionistas e fisiologistas do exercício numa abordagem integrada e personalizada que atue em todos os aspectos da obesidade (THE GBD COLLABORATORS, 2017).

Duas diretrizes permanecem como pilares e norteiam o tratamento da obesidade no mundo: a Diretriz ACC/AHA/TOS (2013), com base no *American College of Cardiology* (ACC), *American Heart Association* (AHA) e *The Obesity Society* (TOS); e a Diretriz AACE/ACE (2016), que engloba os posicionamentos da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e do *American College of Endocrinology* (ACE). Tais diretrizes estão em consonância com as recomendações da OMS, que têm publicado atualizações devido ao avanço das pesquisas sobre obesidade e novas farmacoterapias (CORNIER, 2022).

No Brasil, o Ministério da Saúde prevê o tratamento da obesidade no âmbito das prevenções secundária e terciária, onde o objetivo é, respectivamente, prevenir a progressão do ganho de peso e a instalação de morbidades associadas, e promover a perda de peso e prevenir o agravamento das doenças e distúrbios já instalados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

No plano brasileiro de prevenção secundária, está regulamentado o uso de três medicamentos para o tratamento da obesidade: sibutramina, orlistate e liraglutida, na dosagem de 3 mg. Sua prescrição está indicada nos casos de  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $IMC \geq 25$  ou  $27 \text{ kg/m}^2$  com comorbidade, ou naqueles pacientes sem êxito no tratamento não farmacológico, e também para as pessoas com IMC adequado, mas diagnosticadas com obesidade abdominal e morbidades associadas. Contudo, a abordagem farmacológica deve ser encarada como coadjuvante às modificações no estilo de vida, sempre individualizada e sob supervisão médica (CORNIER, 2022; ABESO, 2016).

De fato, o Ministério da Saúde reconhece a importância da atuação terapêutica em diversas áreas, corroborando as recomendações internacionais. A Abeso (2016) estabeleceu em suas diretrizes diversos caminhos para o manejo da obesidade, o que inclui abordagens com e sem medicamentos, além da cirurgia bariátrica para os casos mais graves e refratários ao tratamento convencional. De modo geral, essas diretrizes ressaltaram a importância de identificar o histórico e a classe de obesidade, a presença de comorbidades, bem como o nível de motivação do paciente para lidar com os fatores obesogênicos ambientais. Além disso, destaca-se a importância da conscientização sobre o caráter crônico da doença, o longo prazo do tratamento, e a indiscutível necessidade de mudança do estilo de vida e de envolvimento do paciente no processo, considerados cruciais para o sucesso do tratamento.

A abordagem baseada na modificação do estilo de vida, proposta pela Abeso (2016), requer uma mudança comportamental que consolide, ao longo do tempo, novos hábitos alimentares e a adequação dos níveis de atividade física de forma a promover o balanço energético negativo. Conforme as diretrizes, para esta conduta são eficazes as estratégias que incluem a terapia cognitivo-comportamental e as reuniões em grupo com a equipe terapêutica multidisciplinar, familiares e semelhantes, a fim de proporcionar o suporte social.

Em relação à atividade física, a recomendação mundial é a sua promoção em várias dimensões, desde o lazer ativo e a redução do tempo sedentário até a prática sistemática e combinada de exercícios aeróbios e resistidos, preferencialmente associada ao controle alimentar. Mais especificamente, a orientação para prevenir o ganho de peso é o mínimo de 150 minutos/semana de exercício aeróbio de intensidade moderada, e a meta para a redução do peso e a prevenção de seu reganho é atingir o dobro do tempo desta recomendação. Quanto ao treinamento resistido, ele é sugerido como componente do programa de exercícios devido aos benefícios à saúde e o aumento da massa muscular, porém, de forma isolada não parece

repercutir significativamente na redução do peso (WHO, 2022c; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021b; O'DONOGHUE et al., 2021; ACSM, 2021).

Em seu último relatório sobre atividade física, a OMS declarou a importância de se atingir as metas de atividade física, ressaltando diversos benefícios para os praticantes, incluindo aqueles com doenças crônicas. Dentre as vantagens da vida ativa, a OMS destacou o controle do peso corporal, assim como a prevenção e manejo de doenças que costumam cursar com a obesidade, como a doença coronariana, o diabetes e a hipertensão arterial. Além disso, atribuiu à atividade física regular o papel de fator protetor para morte prematura, sendo capaz de reduzir o risco em 20-30% naqueles que atingem as metas recomendadas (WHO, 2022b).

Diante desses fatos, a Federação Mundial de Obesidade estabeleceu como prioridade um conjunto de ações globais para o enfrentamento da obesidade, visando promover um estilo de vida ativo e saudável e combater a má nutrição no mundo (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023a).

Ao conceber as estratégias terapêuticas apresentadas até aqui, o sucesso no tratamento é reconhecido mediante o alcance e a manutenção de uma perda de peso com relevância clínica, ou seja, que resulte em mitigação do estado de morbidade do indivíduo. A perda de peso inicial de 5% a 10% em seis meses é possível e considerada significativa clinicamente, pois promove melhorias no quadro clínico de algumas doenças associadas. Mas, a persistência no tratamento e o monitoramento constante são necessários em longo prazo, pois a obesidade é uma doença crônica com tendência à recaídas aos antigos comportamentos e reganho de peso. Sendo assim, o apoio familiar e social é fundamental (ABESO, 2016).

Vale ressaltar que nos casos de insucesso documentado, em que os objetivos terapêuticos não foram alcançados por meio da mudança do estilo de vida e uso de medicamentos, a intervenção cirúrgica é indicada para aqueles com  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ , ou com  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  com pelo menos uma comorbidade severa. Devido ao seu efeito benéfico sobre o peso corporal, os distúrbios relacionados e a saúde metabólica, denominou-se de cirurgia bariátrica e metabólica, termo proposto pela *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* (ASMBS) e adotado pela SBCBM (CORNIER, 2022).

Desde 2019, há debates sobre a intenção de ampliar a elegibilidade para a cirurgia bariátrica, nos casos de IMC a partir de  $30 \text{ kg/m}^2$  com diabetes tipo 2 e peso corporal mal controlado pelo tratamento convencional. No entanto, não há consenso a este respeito até o momento (CORNIER, 2022). Sabe-se que, embora o recurso cirúrgico promova diversos benefícios à saúde e a redução do risco de morte, inúmeras complicações clínicas podem

acontecer no pós-operatório. Diante disso, o acompanhamento pós-cirúrgico é necessário para avaliação do sucesso da intervenção cirúrgica, com monitoramento dos riscos, suplementação nutricional e avaliação da perda ponderal, o que requer pelo menos dois anos de vigilância (ABESO, 2016).

Diante dos grandes desafios da terapia convencional da obesidade, muitas vezes levando ao abandono do tratamento, investimentos têm sido aplicados na investigação de estratégias mais precisas para tratar a obesidade e as doenças metabólicas, baseadas em tecnologias de sequenciamento genético com estudos de associação ampla do genoma (GWAS). A abordagem GWAS viabilizou o desenvolvimento de dois protótipos de tratamento informados pelo genótipo para obesidade. Um deles, à base de leptina humana recombinante, e o outro pela administração de setmelanotide, tendo ambos o potencial de reduzir substancialmente a fome e o peso corporal (LOOS; YEO, 2022).

De acordo com Loos e Yeo (2022), esses dois componentes terapêuticos visam a correção de mutações genéticas por meio da restauração de vias prejudicadas, devido ao potencial da abordagem GWAS em revelar novos genes alvo, seus locais de atuação (células, tecidos e órgãos) e os mecanismos implícitos. Esses testes genéticos também podem ser úteis para o diagnóstico preciso, especialmente para algumas formas de obesidade extrema e precoce, em que a causa é uma única mutação e a influência ambiental não é significativa. No entanto, as pesquisas nesta área precisam avançar mais para que este tipo de tratamento inovador seja padronizado e se torne acessível (LOOS; YEO, 2022).

Em última análise, essa breve revisão sobre a abordagem terapêutica contemporânea da obesidade demonstrou que, embora ainda não se tenha à disposição um modelo de tratamento de alta precisão e totalmente individualizado, pode-se reconhecer evoluções neste contexto já que a proposta atual de uma abordagem holística no tratamento da obesidade é coerente com o reconhecimento de sua inegável complexidade.

### 3.2 METAINFLAMAÇÃO NA OBESIDADE

A origem das morbidades associadas à obesidade, dentre elas a hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão arterial, aterosclerose, doença intestinal inflamatória, doenças autoimunes, câncer e síndrome metabólica, está relacionada a alterações metabólicas decorrentes do aumento da resistência insulínica e do estado de inflamação crônica subclínica, ou de baixo grau, também chamado de inflamação metabólica (RUSSO et al., 2021; LI et al.,

2018). O termo “metainflamação”, por sua vez, deriva da aglutinação de duas palavras que representam a inflamação subclínica crônica e a disfunção metabólica desencadeada pela obesidade, uma vez que a sobrecarga metabólica causada pelo excesso de nutrientes e energia é o primeiro gatilho para a resposta inflamatória sistêmica (RUSSO et al., 2021; RINGSEIS et al., 2015).

A inflamação crônica subclínica se configura pelo aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL-6, leptina, resistina) e redução das anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, adiponectina) pelo tecido adiposo (HOTAMISLIGIL, 2017; SIPPEL et al., 2014; XU, 2013), reconhecidas como mediadoras e reguladoras de respostas imunes e inflamatórias. Esse estado inflamatório é potencializado pelos macrófagos, que são células imunes residentes nos tecidos adiposo, muscular, cólon e fígado (LI et al., 2018).

Diferentemente da inflamação aguda clássica, que é transitória e apresenta sinais como rubor, edema, dor e calor, a inflamação crônica de baixo grau caracteriza-se pela ativação das células imunes e a produção de citocinas pró-inflamatórias de forma crônica e silenciosa (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

Pioneiros na década de 90, Hotamisligil, Shargill e Spiegelmann (1993) foram os primeiros a verificar associação entre obesidade e inflamação crônica em modelos animais, identificando maior expressão de TNF $\alpha$  no tecido de ratos obesos do que nos magros. Na ocasião, o conhecimento ainda era incipiente sobre o papel das citocinas no metabolismo energético, bem como sua ligação com o sistema imune e a inflamação metabólica.

Com a evolução do conhecimento nesta área, porém, o início, o desenvolvimento e a manutenção da inflamação metabólica da obesidade podem ser explicados por diversos mecanismos, os quais interagem entre si e com as características individuais de cada pessoa. No próximo tópico, serão elencados alguns desses mecanismos sob as perspectivas da bioquímica celular e molecular, de modo a demonstrar a complexidade desta enfermidade que acomete as pessoas que vivem com obesidade.

### 3.2.1 Mecanismos subjacentes à metainflamação na obesidade

#### 3.2.1.1 *Expansão e remodelamento do tecido adiposo*

No universo dos seres eucariotos, os vertebrados são os únicos que possuem células especializadas em estocar calorias, chamadas de adipócitos, cuja estrutura é formada por uma

matriz proteica produzida por proteínas que eles mesmos secretam, constituindo um órgão complexo e envolvido na fisiologia humana e na fisiopatologia de algumas doenças (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

O tecido adiposo se distingue no corpo humano como branco (TAB) e marrom (TAM), diferenciando-se, respectivamente, nas funções de estocar a gordura excedente em forma de triglicérides, e de secretar ácidos graxos livres e produzir calor. Enquanto o TAM tem propriedade termogênica, o TAB apresenta alta plasticidade, o que lhe permite se diferenciar em tecido adiposo bege pelo processo de “escurecimento do TAB”, sob condições estimulantes como exercício físico ou exposição ao frio (WANG et al., 2023; CHENG et al., 2021; LI et al., 2018).

Este processo, conhecido como *browning*, atribuí ao tecido adiposo bege características morfológicas e funcionais muito semelhantes às do TAM, impulsionando a produção de calor através das ações da proteína desacopladora 1 (UCP-1), localizada dentro da mitocôndria. Conseqüentemente, ocorrem aumentos na utilização de glicose, na oxidação de ácidos graxos, e na lipólise de adipócitos bege e marrom. Em contrapartida, promove a redução da glicemia, dos lípides sanguíneos e da massa gorda, e potencializa a sensibilidade à insulina, o que parece ser um caminho promissor para o tratamento de pessoas com obesidade e diabetes tipo 2 (GASPAR et al., 2021; CHENG et al., 2021).

Em relação ao tecido adiposo branco, este pode ser classificado em tecido adiposo subcutâneo e visceral. Ambos se distinguem regionalmente, mas são as diferenças na dinâmica metabólica (secreção de adipocinas, taxas de lipólise e síntese de triglicérides) que explicam por que o tecido adiposo visceral, e não o subcutâneo, tem associação bem documentada com doenças metabólicas há muito tempo (JIN et al., 2023; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

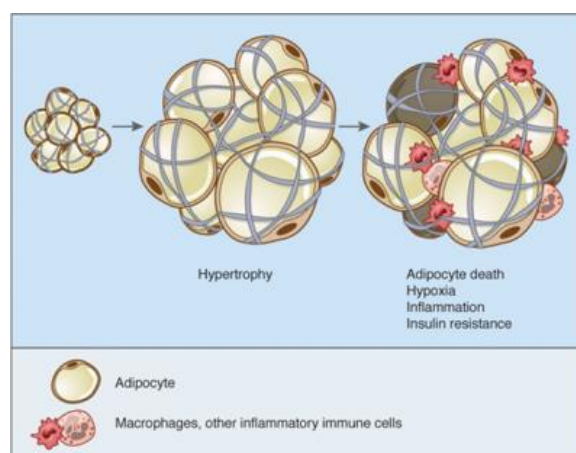
O conhecimento sobre a biologia do adipócito modificou rapidamente entre as décadas de 40 e 80, ultrapassando a ideia de um mero tecido conjuntivo e evoluindo para o reconhecimento de sua relevância na homeostase nutricional, mas ainda limitado à ideia de local para estoque de gorduras (após refeições) e secreção de ácidos graxos livres (durante jejum). Com a descoberta dos primeiros fatores séricos secretados pelo adipócito (adipsina, TNF $\alpha$  e leptina), do final dos anos 80 até meados de 1990, o *status* de órgão endócrino essencial para a homeostase energética lhe foi concedido (HOTAMISLIGIL, 2017; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

Desde então, reconhece-se o papel crucial do adipócito na função metabólica e sua influência na homeostase energética e glicêmica. Pesquisas têm sugerido mecanismos pelos

quais os adipócitos se comunicam com outros tecidos, realçando-se a secreção de adipocinas como o mais comum. Também se observou o modo como esse *crosstalk* se altera negativamente em função dos distúrbios metabólicos, e positivamente na presença de fatores restauradores da saúde metabólica. Essa ampla comunicação celular é necessária para regular a expansão e remodelamento do tecido adiposo e já foi documentada, por exemplo, entre o tecido adiposo e o sistema nervoso central, intestinos, fígado, coração e músculo esquelético, confirmando seu papel em diversos processos biológicos (WANG et al., 2023; HOTAMISLIGIL, 2017).

De fato, não é novidade que o tecido adiposo orchestra respostas metabólicas, endócrinas e imunes, e que a sensibilidade à insulina é modulada pelos ácidos graxos livres por ele secretados (LI et al., 2018). Sob condições saudáveis, o tecido adiposo mantém equilibradas funções biológicas importantes como a homeostase nutricional, o balanço energético e a reprodução. Entretanto, na condição de supernutrição e obesidade, ocorre um remodelamento disfuncional da estrutura do adipócito devido a sua expansão exacerbada pelo excesso de adiposidade, que vai até o limite de sua matriz proteica. Isto desencadeia alterações fibróticas que lesionam cronicamente o tecido adiposo e dificultam a vascularização, estando associadas à infiltração de células inflamatórias, hipóxia e até morte celular. Esse distúrbio na homeostase do adipócito contribui para o surgimento da resistência insulínica e deflagra um processo patológico no metabolismo que está relacionado à obesidade (RUSSO et al., 2021; KAWAI; AUTIERI; SCALA, 2020).

**Figura 1** - Expansão e remodelamento anormal do adipócito, e infiltração de macrófagos.



Fonte: Rosen e Spiegelmann (2014).

O conhecimento sobre a sequência cronológica dos eventos e sobre todas as instâncias nas quais se desencadeia a inflamação crônica subclínica, desde a infiltração de células

inflamatórias no tecido adiposo até a rede de interações que conectam a adiposidade excessiva à inflamação crônica, vem sendo construído ao longo do tempo. Há evidências de que diversas células imunes inatas e adaptativas influenciam o perfil inflamatório da célula adiposa na situação de obesidade, de acordo com sua função metabólica e imune, e que a interação entre elas determina o grau de inflamação (CHENG et al., 2021; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

Por um lado, têm-se os neutrófilos, mastócitos, linfócitos B, várias classes de linfócitos T, e macrófagos classicamente ativados (M1), cujo efeito inflamatório induz a resistência insulínica local e sistêmica, e prejudica o metabolismo da glicose adiposa (CHENG et al., 2021). Por outro lado, células linfóides inatas, células T reguladoras (Treg), eosinófilos e macrófagos alternativamente ativados (M2) têm ação anti-inflamatória e restauram os tecidos e a sensibilidade à insulina (KAWAI; AUTIERI; SCALIA, 2021)

Vale destacar que a infiltração de neutrófilos no TAB de ratos foi confirmado no estudo de Watanabe et al. (2019), demonstrando que seu acúmulo foi anterior ao de macrófagos e repercutiu no aumento da expressão gênica de IL-1 $\beta$ . Ainda, os resultados sugeriram um papel crucial dos neutrófilos e da IL-1 $\beta$  na indução de moléculas quimiotáticas para monócitos e macrófagos. Para os autores, portanto, esses achados indicaram o envolvimento dos neutrófilos e da IL-1 $\beta$  no estágio inicial da inflamação crônica, a qual é mantida pela atração dos macrófagos.

É evidente que as células do sistema imune habitam o tecido gorduroso e desempenham importante papel na sua integridade e dinâmica metabólica, considerando que macrófagos ali infiltrados são os responsáveis por produzir algumas das citocinas secretadas pelo adipócito, incluindo as pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$  que, antes, acreditava-se ser produzida pela própria célula adiposa (CHENG et al., 2021; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

Os macrófagos integram o sistema imune inato e regulam sua atividade e a homeostase. Ao serem ativados podem adotar diferentes perfis fenotípicos polarizando-se em macrófagos pró (M1) ou anti-inflamatórios (M2), conforme o estímulo no microambiente celular. Ambos modulam as funções orgânicas e teciduais de maneira distinta, já que secretam citocinas e/ou espécies químicas reativas específicas (RUSSO et al., 2021; LEMPESIS et al., 2020).

Em condições ideais de adiposidade, os macrófagos M2 predominam no tecido adiposo e são responsáveis por remodelar o tecido, além de sintetizar citocinas de ação anti-inflamatória (IL-10 e o antagonista do receptor de IL-1) mediante o comando das interleucinas 4 (IL-4) e 13 (IL-13), suprimindo a inflamação. Além disso, sob exposição ao frio e estímulo da IL-4, os macrófagos M2 também promovem o aumento da termogênese sistêmica e o gasto energético,



além da lipólise no TAB, pelo fato de estimularem a secreção de catecolaminas e, conseqüentemente, ativarem o TAM e o escurecimento do TAB (CHENG et al., 2021; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

Por outro lado, sob o estresse metabólico da obesidade, embora os macrófagos M2 ainda permaneçam residentes no tecido adiposo, o fato é que ocorre maior infiltração do perfil M1 no tecido devido à polarização anormal dos macrófagos em prol deste perfil inflamatório (LI et al., 2018; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014). Essa polarização disfuncional para o fenótipo M1 origina-se no microambiente do adipócito em função da presença de padrões moleculares associados a danos internos (DAMPs), citocinas e ácidos graxos livres na circulação, abundantes na condição de obesidade (LEMPESIS et al., 2020; LI et al., 2018).

Como consequência, os macrófagos M1 passam a retroalimentar o processo de inflamação metabólica já iniciado, perpetuando o desequilíbrio sistêmico dos sinais inflamatórios (LEMPESIS et al., 2020; LI et al., 2018). Resulta dessa inflamação crônica, portanto, um dano tecidual localizado e o desencadeamento e progressão da resistência insulínica (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022; LI et al., 2018).

O ensaio clínico de Kunz et al. (2021) comprovou a associação entre obesidade, inflamação sistêmica e do tecido adiposo, menor sensibilidade à insulina e redução da capacidade oxidativa do músculo esquelético. Os autores observaram, além disso, que o número de macrófagos infiltrados no tecido adiposo estava diretamente associado a marcadores inflamatórios circulantes (TNF $\alpha$  e proteína C reativa), e concluíram que a inflamação sistêmica e do tecido adiposo comandam os transtornos metabólicos ligados à obesidade.

Resumidamente, é importante notar que os mediadores pró-inflamatórios secretados inicialmente pelos adipócitos expandidos passam a ser, também, sintetizados pelos macrófagos M1 infiltrados, à medida que a expansão do tecido adiposo aumenta. A repercussão disso é que o estado inflamatório crônico iniciado localmente no tecido gorduroso torna-se sistêmico e passa a desencadear uma série de doenças e distúrbios metabólicos (JIN et al., 2023; RINGSEIS et al., 2015).

### *3.2.1.2 Mecanismos relacionados ao estresse oxidativo e o sistema antioxidante*

O estresse oxidativo caracteriza-se pela formação excessiva de radicais livres, como produtos do metabolismo, podendo ser as espécies reativas ao oxigênio (ERO) ou as espécies reativas ao nitrogênio (ERN). Em outras palavras, quando essa produção ocorre em grande

escala e supera a capacidade do sistema antioxidante de neutralizá-los, gera-se um desequilíbrio no balanço oxidante-antioxidante, ou seja, no estado redox (BLOOMER, 2008).

Dentre as espécies reativas geradas neste desequilíbrio, tem-se o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), o ânion superóxido ( $O_2^-$ ) e o radical hidroxila ( $OH^-$ ) (BARBOSA et al., 2010). Como característica, são muito reativos, apresentam meia-vida curta e concentração muito baixa no organismo, desempenhando importante papel nos processos metabólicos. Em níveis fisiológicos, sua formação é essencial para atender diversos processos biológicos, como a sinalização e imunidade celular (defesa contra agentes infecciosos), a regulação redox da transcrição gênica, a apoptose, bem como a transferência de elétrons no processo de óxido-redução que acontece na mitocôndria, citoplasma e membranas celulares (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022).

No entanto, as elevadas concentrações desses radicais livres implicam possíveis anormalidades estruturais e funcionais no nível estrutural das células em função da oxidação de moléculas de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Como consequência, podem ocorrer alterações no DNA, necrose, apoptose, depleção de ATP e aumento de lipídios séricos, causando desequilíbrio homeostático, prejuízo das funções biológicas e vulnerabilidade a diversos distúrbios metabólicos e hormonais (MASSCHELIN et al., 2020; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011; BARBOSA et al., 2010).

Tais prejuízos podem ser avaliados pela mensuração das concentrações de alguns biomarcadores no sangue. O dano lipídico, ou peroxidação lipídica, pode ser medido por meio da análise de isoprostanos, hidroperóxidos lipídicos, dienos conjugados, LDL-oxidada e malondialdeído. Este último, é determinado pelo método de análise das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS). O dano proteico, por sua vez, pode ser avaliado pelas concentrações do conteúdo total de sulfidrilas e de proteínas carboniladas, aminoácidos oxidados e nitrotirosina. Por fim, o dano no DNA é analisado pela oxidação das bases de DNA e da quebra das fitas duplas, e a formação de 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) (PHANIENDRA; JESTADI; PERIYASAMY, 2015; BLOOMER, 2008).

O estresse oxidativo no organismo humano também pode ser avaliado na perspectiva da competência dos sistemas de defesa antioxidante em inibir ou mitigar seus efeitos deletérios, a partir de mecanismos que podem ser enzimáticos e não-enzimáticos.

O sistema não-enzimático envolve as substâncias antioxidantes de origem endógena ou exógena (dietética), como o ácido úrico, bilirrubinas, N-acetilcisteína, ácido alfa lipóico, tióis (mercaptanos), coenzima  $Q_{10}$ , carotenoides, carnitina, flavonoides, resveratrol, selênio e

algumas vitaminas (A, C, E). Além disso, fazem parte deste sistema também a classe das proteínas de ligação a metais, isto é, a hemoglobina, mioglobina, ceruloplasmina, ferritina, lactoferrina, transferrina e metalotioneína (BARBOSA et al., 2010; BLOOMER, 2008).

Em relação ao sistema enzimático, foco do presente estudo, este abrange diversas enzimas como a catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GSH-Px), glutathiona reductase (GR), glutathiona S-transferase (GST), e a superóxido dismutase (SOD) em suas diferentes formas (SODCu-Zn, SODMn e SOD extracelular) (SIMIONI et al., 2018).

Detalhadamente, as diferentes formas da SOD catalisam a conversão do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio, uma espécie que não é considerada radical e nem altamente tóxica. No entanto, ao interagir com íons metais de transição como o cobre e o ferro, presentes nos peroxissomos (citosol e organelas intracelulares), ele pode converter-se (via reação de Fenton) numa espécie altamente reativa chamada de radical hidroxila. Antes que isso aconteça, grande parte do peróxido de hidrogênio é inativado pela ação das enzimas GSH-Px (na presença de glutathiona - GSH) e CAT que o convertem, respectivamente, em água+glutathiona dissulfeto (GSSH), e em água+oxigênio. A GR, por sua vez, catalisa a reação que regenera a GSH, utilizando o NADPH como doador de hidrogênio, enquanto a GST viabiliza a reação que permite a ação da GSH como desintoxicante (BLOOMER, 2008).

Conforme Simioni et al. (2018), a CAT é uma enzima altamente eficiente contra danos oxidativos, capaz de converter rapidamente grandes quantidades de peróxido de hidrogênio por segundo. A GSH, por sua vez, atua como protetora intracelular do estresse oxidativo, sendo eficiente na eliminação de radicais de oxigênio e no suporte a uma ampla rede de defesa antioxidante. Irato e Santovito (2021) também destacaram a interligação de enzimas antioxidantes, explicando que o peróxido de hidrogênio catalisado pela SOD é também o substrato da CAT e da GSH-Px.

Diante do exposto, fica evidente que a homeostase redox do organismo depende do equilíbrio entre produção e neutralização dos radicais livres, o que implica na eficiência do sistema de defesa antioxidante. Porém, nas enfermidades como a obesidade, a persistência da patologia por longo tempo pode ser acompanhada de redução na atividade de enzimas antioxidantes e depleção das reservas de outros antioxidantes, provocando o estresse oxidativo (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

Esta afirmação se baseia em estudos que constataram menores concentrações de GSH-Px e SODCu-Zn, e maiores de TBA-RS, em homens e mulheres com obesidade, quando comparados aos seus correspondentes eutróficos (AMIRKHIZI et al., 2007; OZATA et al.,

2002). Da mesma forma, corrobora o fato de que o IMC se correlacionou positivamente com os níveis de malondialdeído, e negativamente com as enzimas GSH-Px e SODCu-Zn, no estudo de Amirkhizi et al. (2007).

Reforçando estes achados, Jakubiak et al. (2021) demonstraram que adultos jovens com obesidade e distúrbios metabólicos apresentaram menor atividade da SOD e um quadro de estresse oxidativo mais intenso do que seus correspondentes eutróficos saudáveis. No mesmo estudo, menores concentrações de antioxidantes do grupo tiol também foram verificados nos dois grupos de mulheres com obesidade (com e sem distúrbios metabólicos), comparadas às eutróficas.

Estudos pré-clínicos também confirmaram o desequilíbrio do estado redox no sangue e em tecidos de ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica, os quais apresentaram aumento de TBA-RS (peroxidação lipídica) e de proteínas carboniladas, bem como redução do conteúdo total de sulfidrilas e da atividade das enzimas CAT e GSH-Px (DELMÔNEGO et al., 2023; DELWING-DE LIMA et al., 2017).

É importante dizer que o balanço redox fica ameaçado na condição de obesidade, também, porque o *status* metabólico alterado no microambiente dos adipócitos, estressados pela sobrecarga lipídica, favorece a formação excessiva das espécies radicais (YE, 2011). A rigor, tanto o estresse oxidativo quanto a inflamação crônica têm como denominador comum o excesso de gordura, especialmente aquele localizado no tecido adiposo visceral (ANTUNES et al., 2017).

A relação do estresse oxidativo com a obesidade e a inflamação crônica subclínica é demonstrada na literatura científica e é explicada por alguns mecanismos que apontam para o papel fundamental da homeostase redox mitocondrial. É oportuno lembrar que, no interior da célula, a mitocôndria é o local propício para formação de espécies reativas devido ao processo de fosforilação oxidativa, onde um pequeno percentual de elétrons pode provocar a redução prematura de oxigênio e a formação de radicais tóxicos (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011; BARBOSA et al., 2010).

A obesidade é um dos distúrbios conhecidos por afetar a dinâmica mitocondrial em favor da geração de EROs e instalação do estresse oxidativo. O alto consumo de oxigênio causado pela sobrecarga mecânica e metabólica da obesidade resulta em aumento da atividade respiratória mitocondrial e a perda de elétrons. Por um lado, a supernutrição fornece um excesso de elétrons para a cadeia respiratória; por outro, a inatividade física e a baixa demanda de adenosina trifosfato (ATP) favorece uma elevada força próton-motriz com baixa taxa

respiratória (MASSCHELIN et al., 2020). Assim, à medida que a obesidade se agrava, o processo de fosforilação oxidativa da mitocôndria se torna uma fonte significativa de radicais livres (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022).

Neste contexto, Patergnani et al. (2021) ressaltaram o novo conceito da “mitoinflamação” que se refere a uma resposta inflamatória compartimentada na mitocôndria. De acordo com este conceito, a mitocôndria atua como reguladora de processos inflamatórios, tanto por ser uma fonte geradora de DAMPs quanto por atuar nas vias de sinalização pró-inflamatórias a jusante, desencadeadas por padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs).

Como geradoras de DAMPs, as mitocôndrias produzem EROs que podem causar o estresse oxidativo em seu interior e provocar danos oxidativos às proteínas e ao DNA mitocondrial. Além disso, as espécies reativas podem mover-se para o citosol e o meio extracelular e incitar a secreção de citocinas pró-inflamatórias via ativação de fatores de transcrição redox-sensíveis, como o fator nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) (PATERGNANI et al., 2021).

A atividade inflamatória exacerbada do tecido adiposo hipertrofiado é, sem dúvida, uma das causas para a formação de radicais como o ânion superóxido ( $O_2^-$ ). A hipertrofia anormal do adipócito na obesidade leva a um estado de baixo suprimento de oxigênio, chamado hipóxia, que incita a célula gordurosa e os macrófagos infiltrados a produzirem inúmeras adipocinas pró-inflamatórias, como o  $TNF\alpha$ , IL-1 e IL-6 (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

Essas adipocinas, por sua vez, podem agir sobre diversas células imunes, além dos macrófagos, e deflagrar a inflamação local e sistêmica, e o estresse oxidativo. Da mesma forma, o estímulo para produção de ERO ocorre pela atividade da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase – NADPH oxidase, que é acionada pela angiotensina II secretada pelo adipócito (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

Outro mecanismo desencadeador de estresse oxidativo relacionado à obesidade são os danos celulares acumulados em consequência do efeito de pressão das células adiposas hipertrofiadas. Estes danos também geram radicais livres nos tecidos via produção de citocinas como o  $TNF\alpha$ , levando ao aumento da peroxidação lipídica. O mesmo pode acontecer como resultado de dietas ricas em gorduras, em que há alteração no metabolismo do oxigênio, posto que os depósitos de gordura são vulneráveis à oxidação (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

É importante ressaltar, também, a relevância da integridade do estado de sinalização da insulina, que influencia a formação e função das espécies radicais e a homeostase mitocondrial na condição de obesidade. A inflamação nos adipócitos e a consequente disfunção na sinalização da insulina induzem a produção crônica de espécies reativas, que é agravada pelo consumo excessivo de alimentos e pela atividade inflamatória dos macrófagos infiltrados no tecido adiposo (PATERGNANI et al., 2021).

Para Malenica e Meseldžić (2022), existe uma relação bidirecional entre o estresse oxidativo e os fatores que o desencadeiam, no contexto da inflamação metabólica da obesidade. Neste sentido, o complexo esquema de desenvolvimento da resistência insulínica e da inflamação sistêmica provoca a formação dos radicais livres. Sob déficit de glicose no estado de resistência insulínica, o adipócito passa a ter nos ácidos graxos livres sua principal fonte de energia, cuja oxidação aumenta a produção de espécies reativas. As EROs, numa resposta provocativa, reafirmam a inflamação no tecido adiposo induzindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, como as interleucinas e as moléculas de adesão e, por conseguinte, consolidam a resistência insulínica e a inflamação de forma sistêmica.

Paradoxalmente, o estresse oxidativo pode tanto ser a consequência de distúrbios metabólicos ou processos de doença, quanto pode estar envolvido na origem e progressão de diversas enfermidades associadas à obesidade. Sem dúvida, dentre as DCNTs, muitas têm em comum o estresse oxidativo como componente de seus processos fisiopatológicos, sejam elas a aterosclerose, síndrome metabólica, diabetes, câncer, desordens gastrointestinais, transtornos neurodegenerativos, e as doenças pulmonares e cardiovasculares (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011; GOTTLIEB et al., 2010; BARBOSA et al., 2010).

Por um lado, as condições pró-inflamatórias e pró-oxidantes (desordens glicêmicas, lipídicas e inflamatórias) suscitadas pela adiposidade excessiva na obesidade agem como gatilhos do estresse oxidativo. Por outro, o próprio estresse oxidativo funciona como catalisador das desordens moleculares que fundam o desenvolvimento da resistência insulínica e o despertar da inflamação crônica. Assim, o estado redox alterado torna-se determinante na gênese e progressão de doenças metabólicas crônicas de origem inflamatória, incluindo a obesidade, visto que estimula o acúmulo de tecido adiposo. A relação do estresse oxidativo com a obesidade no sentido de “causa e efeito” ainda não está totalmente compreendida, porém, é certo que estabelecem uma relação entre si, aparentemente bilateral, e que esta é reversível (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022).

### 3.2.1.3 *Microbiota intestinal*

A microbiota humana é um sistema ecológico complexo colonizado por milhares de espécies de micróbios, principalmente bactérias anaeróbias, com uma diversidade genômica (microbioma) que supera em mais de cem vezes o genoma humano. Este repertório genético permite que a microbiota apresente grande variedade de atividades bioquímicas e metabólicas que afetam o desenvolvimento da saúde humana (ALBERTS et al., 2017).

A rigor, a microbiota mantém-se constante ao longo do tempo, mas, pelo fato de interagir com o hospedeiro, ela costuma sofrer influências de fatores como idade, padrão alimentar, estado de saúde, uso de antibióticos (ALBERTS et al., 2017), nível de estresse, bem como de pré ou probióticos (BOULANGÉ et al., 2016). Especula-se, inclusive, que a microbiota seja capaz de modular a ação farmacológica de alguns medicamentos prescritos para doenças metabólicas, provocando efeitos clínicos variados (DAO; CLÉMENT, 2017).

Em situações de equilíbrio da microbiota, as bactérias anaeróbias funcionam numa relação mútua benéfica ao organismo. É o caso da microbiota intestinal, que auxiliam na imunidade, homeostase energética, digestão dos alimentos, eliminação de toxinas, sinalização neurológica e função endócrina do intestino, bem como regulam o metabolismo dos ácidos biliares e da glicose. Além disso, essas bactérias produzem diversos compostos e moléculas sinalizadoras que interagem com o metabolismo do hospedeiro (BRETON; GALMICHE; DÉCHELOTTE, 2022; FAN; PEDERSEN, 2021).

Entretanto, o desequilíbrio desse sistema (disbiose) pode ocorrer devido à predominância de micróbios patogênicos e inflamatórios (patobiontes) em detrimento dos micróbios reguladores (simbiontes). Tal desequilíbrio, pode gerar enfermidades como a obesidade, diabetes, doença inflamatória intestinal, além de doenças cardiovasculares, autoimunes e alérgicas. Os possíveis gatilhos para a disbiose são os fatores ambientais, dentre eles o estresse, a dieta, a presença de infecções, e o uso de antibióticos (BOULANGÉ et al., 2016) e de metformina (DAO; CLÉMENT, 2017).

Embora muitas questões ainda precisem ser respondidas, a compreensão sobre a composição e funcionamento da microbiota intestinal evoluiu muito com o avanço das técnicas de biologia molecular, como as de sequenciamento genético, identificando-se genes candidatos e mutações por meio dos estudos de associação ampla do genoma (GWAS). Tais avanços, somados ao crescente interesse na investigação dos mecanismos subjacentes à obesidade e suas comorbidades nas últimas décadas, permitiram o desenvolvimento de pesquisas que sugeriram

a influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade e do diabetes (BAOTHMAN et al., 2016).

A microbiota intestinal é considerada um órgão endócrino distinto que, através da sua interação no nível molecular com o hospedeiro, tem papel relevante na homeostase energética e imunológica (BOULANGÉ et al., 2016). Portanto, mudanças na sua composição microbial devido a fatores extrínsecos aumentam a susceptibilidade à inflamação subclínica crônica e, consequentemente, a doenças metabólicas (BRETON; GALMICHE; DÉCHELOTTE, 2022; BOULANGÉ et al., 2016).

De acordo com Dao e Clément (2017), existe um *crossstalk* entre a microbiota intestinal e o hospedeiro que é observado nas desordens metabólicas, e fica evidente diante das diferenças observadas na composição da microbiota em função da presença da obesidade e suas comorbidades. Essa relação se estabelece à medida que a obesidade afeta não apenas a estrutura, mas sobretudo a funcionalidade da microbiota intestinal na sua capacidade de metabolizar os alimentos e captar energia deles, e de regular o sistema imune e a inflamação crônica.

Neste sentido, um dos motivos parece ser a baixa diversidade microbial observada nas populações com obesidade e distúrbios metabólicos, que se mostra associada à urbanização e dietas ocidentais pobres em fibras (VAN HUL; CANI, 2023). Estas são questões importantes, pois há evidências de que o hábito alimentar de longo prazo e a composição da microbiota afetam, por exemplo, a resposta individual a intervenções dietéticas e à cirurgia bariátrica (DAO; CLÉMENT, 2017).

O fato é que a obesidade afeta a integridade da barreira intestinal e estimula a produção de componentes bacterianos (lipopolissacarídeos) e metabólitos (ácidos graxos de cadeia curta) pelas bactérias gram-negativas residentes no intestino, os quais provocam efeitos locais no sistema imune e incitam a sinalização de outros tecidos (tecido adiposo) e órgãos (cérebro e fígado) (BRETON; GALMICHE; DÉCHELOTTE, 2022).

Um estudo pré-clínico, em ratos recolonizados com microbiota disbiótica de doadores alimentados por dieta rica em gorduras, demonstrou que a disbiose intestinal é capaz de provocar distúrbios na inervação vagal do eixo intestino-cérebro e recrutamento de células imunes. Como resultado, observou-se perda de saciedade, e aumentos da ingesta calórica e do peso corporal (KIM et al., 2020).

O padrão alimentar baseado em alimentos ricos em gorduras e carboidratos, e pobres em fibras e frutas, está associado à disrupção da parede do intestino. Essa disrupção é um evento crítico que aumenta a permeabilidade da mucosa intestinal e, por isso, facilita o extravasamento



indesejado de compostos produzidos no interior do intestino, como os lipopolissacarídeos. Estes metabólitos (endotoxinas), quando translocados para a circulação sanguínea, deflagram a endotoxemia metabólica, infiltram-se em tecidos como o adiposo e o hepático, e provocam uma resposta imune inata pela sinalização do receptor TLR4 e da via NF- $\kappa$ B. Digno de nota, as concentrações sanguíneas de endotoxinas mostraram-se associadas a aumentos nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$  e IL-6 no tecido adiposo (DAO; CLÉMENT, 2017; BOULANGÉ et al., 2016).

Cronicamente, estes mecanismos se associam com a quebra da homeostase metabólica, o início da inflamação subclínica crônica e à gênese da obesidade e da resistência insulínica. Neste contexto, fica evidente a relevância das vias inflamatórias mediadas pelos lipopolissacarídeos, mostrando que a integridade da microbiota intestinal é fundamental para a saúde metabólica à medida que modula a ingesta calórica, a homeostase energética, o acúmulo de gordura, a resposta imune e inflamatória, e a sensibilidade à insulina (DAO; CLÉMENT, 2017; BOULANGÉ et al., 2016).

Portanto, para assegurar a homeostase e a saúde metabólica é imprescindível que se restaure a diversidade e as funções da microbiota intestinal. Para isso, porém, é necessário ainda identificar os grupos de bactérias ligados à obesidade e aos distúrbios metabólicos. Até o momento, nenhum micróbio específico foi considerado responsável pelo início da obesidade ou pelo fracasso em reverter esse quadro, mas muitas evidências sustentam a relevância da modulação da microbiota no cuidado das pessoas com obesidade (VAN HUL; CANI, 2023; BRETON; GALMICHE; DÉCHELOTTE, 2022).

#### *3.2.1.4 Mecanismos relacionados à expressão gênica e secreção de citocinas*

No contexto da inflamação subclínica da obesidade, o uso da técnica de análise da expressão gênica em pesquisas científicas tem permitido avaliar a influência de mecanismos moleculares envolvidos em sua patofisiologia, levando ao entendimento da interação entre aspectos genéticos e ambientais.

Nesta perspectiva, destaca-se o papel primordial do padrão de expressão de genes codificadores dos receptores de reconhecimento de padrões inatos (PRRs, do inglês *innate pattern recognition receptors*) como elemento-chave na melhora do quadro inflamatório crônico e das disfunções metabólicas. Deste ponto de vista, a inflamação crônica de baixo grau

é modulada por PRRs e estes determinam, em grande medida, o início e a progressão de doenças crônicas associadas à inflamação metabólica da obesidade (LI; WU, 2021; YU et al., 2019).

Os PRRs, de fato, atuam como sentinelas que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos externos (PAMPs) e a danos internos (DAMPs). Sendo assim, eles ativam uma série de vias sinalizadoras intracelulares que comunicam o sistema imune sobre a presença de elementos indesejáveis como resíduos metabólicos, ácidos graxos livres, excesso de proteínas, lipopolissacarídeos, e agentes infecciosos induzidos pela microbiota intestinal. Esses elementos, por sua vez, são resultantes de diferentes condições como infecções bacterianas, fúngicas e virais, estresse metabólico e danos teciduais (YU et al., 2019; RINGSEIS et al., 2015).

A sinalização crônica e a regulação descontrolada das respostas imunes orquestradas por esses receptores provocam, como consequência, a produção de fatores inflamatórios como citocinas, quimiocinas e moléculas coestimuladoras. Estes fatores, por consequência, iniciam e progridem uma reação inflamatória crônica e as doenças metabólicas que cursam com a obesidade. O grupo dos PRRs englobam diversas famílias de receptores que assumem a primeira linha de defesa do organismo, mas os mais estudados e mais bem caracterizados neste contexto são os receptores do tipo *Toll* (TLRs, do inglês *toll-like receptors*), descobertos em 1985 (LI; WU, 2021; YU et al., 2019).

Os receptores da família dos TLR são reconhecidamente sensíveis aos ácidos graxos livres abundantes na circulação sanguínea de pessoas com obesidade. Eles estão estrategicamente expressos em todas as células imunes inatas (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células assassinas naturais, mastócitos, basófilos e eosinófilos) e adaptativas (linfócitos T e B), e também em adipócitos, hepatócitos e miofibrilas. Desse modo, o RNAm dos TLRs não está presente somente em tecidos imunes (baço, timo, amígdalas, vasos linfáticos e linfonodos), mas também no músculo esquelético, intestino, cérebro, coração, fígado, intestino delgado e outros. Ali, a ligação dos TLRs a ligantes endógenos/exógenos (DAMPs/PAMPs) provoca a principal característica da ativação desses receptores, isto é, a incitação de cascatas de sinalização e a consequente secreção de interferon (IFN) tipo I, e de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos M1, os quais organizam as respostas imunes a patógenos específicos (EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019; RINGSEIS et al., 2015).

Tipicamente, a sinalização dos TLRs depende do estímulo (PAMPs ou DAMPs), do tipo de TLR ativado e da proteína adaptadora a jusante. Sendo assim, inclui pelo menos duas vias críticas de sinalização inflamatória intracelular distintas: a via dependente da proteína

adaptadora MyD88 (proteína de resposta primária de diferenciação mielóide 88); e a via dependente da proteína adaptadora TRIF (adaptador contendo domínio TIR incluindo IFN- $\beta$ ). Ambas cooperam entre si para ativar fatores de transcrição, os quais podem atuar independentemente ou em parceria, induzindo sinergicamente a transcrição de vários genes de citocinas (EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019; IKUSHIMA; NEGISHI; TANIGUCHI, 2013).

Em outras palavras, mediante o estímulo de sinais metabólicos, os TLRs recrutam as proteínas adaptadoras que catalisam novas reações e, em última instância, permitem a translocação nuclear de fatores de transcrição pró-inflamatórios como o fator nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), a proteína ativadora 1 (AP-1) e o IRF3. Cada um desses fatores induz a expressão de genes específicos que codificam uma grande variedade de proteínas com o objetivo final de neutralizar uma infecção ou combater um patógeno. Dentre essas proteínas, têm-se as citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ ), as interleucinas (IL-1 $\beta$  e IL-6), o interferon tipo 1 (IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ), as quimiocinas (CXCL8 e CXCL10) e os peptídeos antimicrobianos (EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019; IWANASZKO; KIMMEL, 2015).

As vias NF- $\kappa\beta$  e IRF3 representam as duas principais vias de sinalização do sistema de resposta imune inata e estão ligadas à sinalização TLR. Sabe-se, ainda, da existência de uma regulação cruzada (*crosstalk*) entre ambas no nível da transcrição gênica, permitindo que operem cooperativamente, e que os membros das famílias NF- $\kappa\beta$  e IRF afetam-se mutuamente em seus processos de regulação, numa relação bidirecional (IWANASZKO; KIMMEL, 2015). Essa interrelação entre as duas vias foi confirmada na regulação da inflamação viral em modelos celulares e camundongos, no estudo de Popli et al. (2022).

A via canônica do fator de transcrição NF- $\kappa\beta$  está bem descrita na literatura e é considerada uma das vias mais importantes na sinalização dos TLRs, e dos PRRs em geral. Como tal, é responsável por induzir a transcrição de quimiocinas, citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF $\alpha$ ), moléculas de adesão e mediadores pró-inflamatórios em diversas células do sistema imune inato (neutrófilos e principalmente macrófagos). Além disso, está envolvida na regulação da diferenciação e proliferação celular, apoptose e morfogênese. Digno de nota, o NF- $\kappa\beta$  é considerado elemento-chave na transcrição de macrófagos M1 e um mediador central da ativação de diversos genes inflamatórios, inclusive os que codificam marcadores inflamatórios como o TNF- $\alpha$ , ciclooxigenase-2 (COX-2), IL-1 $\beta$ , IL-6, e IL-12p40 (LIU et al., 2017).

Ainda, há evidências de que a via de sinalização do NF- $\kappa$ B está relacionada à modulação do inflamassoma, um complexo proteico intracelular ativado após infecções ou estresse celular e que integra a imunidade inata no combate aos PAMPs e DAMPs, além de atuar na regulação da microbiota intestinal (SHEN et al., 2022; LIU et al., 2017; IKUSHIMA; NEGISHI; TANIGUCHI, 2013). Em condições normais, o inflamassoma é um poderoso mecanismo de combate a infecções no organismo. Todavia, sua ativação exacerbada pode dar início a doenças inflamatórias, distúrbios metabólicos, bem como patologias autoimunes e neurodegenerativas. Coletivamente, essas informações ressaltam a função pró-inflamatória do NF- $\kappa$ B e explicam por que sua ativação desregulada está associada à patogênese de diversas doenças inflamatórias (LIU et al., 2017).

Os fatores de transcrição da família dos IRFs também estão envolvidos na regulação dos sistemas de inflamassomas, resultando na ativação da expressão de genes pró-inflamatórios. Ademais, podem mediar o *crosstalk* entre as diferentes classes de PRRs inatos. Também é relevante destacar o mecanismo de interação dos IRFs entre si e com outros fatores de transcrição, que lhes permite controlar a especificidade e a magnitude dos processos de transcrição. Estas características atribuem aos IRFs um caráter de diversidade funcional e de ampla abrangência na regulação das respostas imunológicas (IKUSHIMA; NEGISHI; TANIGUCHI, 2013).

Neste contexto das respostas imunometabólicas mediante a inflamação subclínica da obesidade, pretende-se destacar o papel do TLR4, um dentre os 10 subtipos humanos da família de receptores do tipo *Toll*. Trata-se de um receptor expresso na superfície celular e o primeiro a ser identificado e caracterizado como indutor da expressão de genes determinantes de reações inflamatórias. É tipicamente ativado por ácidos graxos livres, lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas e LDL oxidada (ox-LDL), e conhecido pela sua interferência negativa na sinalização da insulina (SOLTANI et al., 2020a; EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019).

Outra característica do receptor TLR4 é que sua expressão gênica, no sangue e em tecidos, pode ser modulada pelo estresse oxidativo. Esse fenômeno foi observado em pessoas com obesidade, nas quais sua expressão foi dependente de EROs e amplificada na presença de fatores patofisiológicos associados à obesidade (lipopolissacarídeos e ácidos graxos livres), e desencadeou uma cascata de mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão). Por outro lado, a expressão destes genes pode ser revogada por inibidores de EROs (apocinina) e antioxidantes (N-acetilcisteína, superóxido dismutase) (AKHTER et al., 2019; SINDHU et al., 2018).

O interesse em estudos sobre genes e vias celulares afetadas por variações no estado redox cresceu consideravelmente a partir da década de 90 e contribuiu para o entendimento dos mecanismos de interação entre o sistema imunológico, especialmente sua resposta inflamatória, e o metabolismo celular (ALLEN; TRESINI, 2000). Há evidências suficientes para afirmar, por exemplo, que a inflamação crônica é uma das consequências do estresse oxidativo devido à sobrecarga metabólica da obesidade (RINGSEIS et al., 2015).

Sintetizando os aspectos até aqui abordados, e com base em revisões sobre o assunto, pode-se concluir que o sinergismo entre os diferentes mecanismos celulares e moleculares demonstra a íntima e complexa relação entre os sistemas imune e metabólico, nomeada de imunometabolismo. Em condições normais, estes sistemas atuam colaborativamente na manutenção da homeostase do tecido adiposo via regulação do seu remodelamento e inibição da inflamação. Todavia, com a expansão patológica dos adipócitos, eles promovem e retroalimentam a inflamação crônica da obesidade em diversos níveis, conduzindo à lipólise e à resistência insulínica e, conseqüentemente, à instalação e/ou progressão das DCNT (ANTUNES et al., 2017).

Ainda, os eventos metabólicos e os gatilhos da inflamação crônica no tecido adiposo ainda não são totalmente compreendidos com precisão, mas se reconhece a influência do ambiente sobre a cinética do sistema imune e sua repercussão na homeostase celular e no agravamento da obesidade (SOLTANI et al., 2020a)

De acordo com a literatura, a descoberta das diferentes classes de PRRs foi, sem dúvida, um fato que permitiu o avanço da ciência sobre a regulação do sistema imune. Neste sentido, este conhecimento permitiu entender como vírus e patógenos podem deflagrar sinalizações que acionam fatores de transcrição, incluindo os IRFs e o NF- $\kappa$ B, e como cada uma dessas vias participa da modulação dos processos de expressão gênica a jusante dos PRRs (LI; WU, 2021).

É possível afirmar que, em curto prazo, a ativação do sistema imunológico pelos TLRs é fisiológica e benéfica para a proteção e reparo tecidual, mas, quando crônica e exacerbada, provoca a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e torna-se deletéria à estrutura e função dos órgãos, muitas vezes de forma irreversível. Sendo assim, acredita-se na possibilidade de um tratamento baseado na inibição das vias de sinalização dos TLRs para supressão de respostas inflamatórias crônicas e que, ainda assim, mantenha a funcionalidade dos mesmos e a integridade do sistema imune inato (EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019).

Neste sentido, seria útil aprofundar o conhecimento sobre a interação entre as diferentes proteínas reguladoras negativas do TLR4, cuja ineficiência em modular as respostas da

sinalização TLR4 parece estar relacionada ao desenvolvimento da metainflamação na obesidade (SOLTANI et al., 2020a).

Concluindo, o surgimento e o desenvolvimento da metainflamação que cursa com a obesidade estão associados a múltiplos mecanismos que atuam sinergicamente e influenciam na resposta imunometabólica, refletindo a interação entre os sistemas imune, endócrino e metabólico. A complexidade de sua fisiopatologia impõe dificuldades aos que buscam uma resposta terapêutica eficaz em pessoas com obesidade, e romper o ciclo vicioso estabelecido no microambiente celular é um desafio para o tratamento desta enfermidade.

### 3.3 EXERCÍCIO FÍSICO E METAINFLAMAÇÃO NA OBESIDADE

#### 3.3.1 Efeitos do exercício físico no tratamento da metainflamação

A literatura científica aponta evidências quanto aos benefícios do exercício físico sobre a inflamação crônica e a saúde metabólica, e esclarece que o excesso de adiposidade corporal e suas consequências negativas para a saúde podem ser prevenidos e combatidos por meio de mudanças no estilo de vida. De fato, hábitos característicos da vida moderna como baixos níveis de atividade física, dietas com alto consumo calórico e o comportamento sedentário são, há muito tempo, consideradas as principais causas para desordens crônicas, como a obesidade e suas comorbidades (WHO, 2022c; BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012; HASKELL; BLAIR; HILL, 2009).

Mudanças positivas foram constatadas em parâmetros antropométricos, cardiometabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo como efeito crônico de várias modalidades, como treinamento resistido, exercício aeróbio de longa duração e treinamento combinado (exercícios resistidos + aeróbios) em pessoas com excesso de peso ou obesidade (PATTEN et al., 2022; RELJIC et al., 2022; SCOTT et al., 2019; BRUNELLI et al., 2015; BONFANTE et al., 2017).

Sendo assim, na perspectiva de saúde pública, organizações internacionais e o Ministério da Saúde seguem encorajando a prática regular de exercícios físicos como forma de prevenir e tratar diversos distúrbios metabólicos, doenças crônicas como a obesidade e fatores de risco associados. As recomendações dessas instituições estão documentadas em seus relatórios, quais sejam, o *Global Status Report on Physical Activity* (WHO, 2022a), o *ACSM's*

*Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (ACSM, 2021) e o Guia de Atividade Física para a População Brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a).

Neste sentido, diversos ensaios clínicos com diferentes modalidades de treinamento têm comprovado a eficácia do exercício físico em combater as doenças metabólicas induzidas pela metainflamação. Há evidências quanto à capacidade do exercício físico aumentar o gasto energético e induzir a utilização de lipídios do tecido adiposo como fonte de energia, contribuindo para a redução do tamanho dos adipócitos. Como consequência, ocorre a diminuição da liberação de adipocinas, e a melhora do quadro de hipóxia, estresse oxidativo e de infiltração de macrófagos pró-inflamatórios no tecido adiposo (SOLTANI et al., 2020a; SAKURAI et al., 2017; YOU et al., 2013; GLEESON et al., 2011).

De acordo com Ringseis et al. (2015), o exercício físico é uma abordagem válida para o controle da metainflamação na obesidade. Seus efeitos agudos e crônicos provêm inúmeros benefícios à função musculoesquelética, incluindo a melhora da sensibilidade à insulina, otimização do uso de substratos energéticos e proteção contra insultos oxidativos. Subliminarmente, estes efeitos são mediados em nível molecular por meio da inibição, atenuação e até reversão da ativação das vias de sinalização inflamatória, como a via do TLR4 e NF- $\kappa$ B. Segundo os autores, esta sinalização é induzida classicamente por ácidos graxos livres e lipopolissacarídeos, abundantes nas pessoas com obesidade.

Como benefício, a regulação negativa dos receptores TLR e de suas proteínas em função do exercício físico culmina na redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias. Somado a isso, o treinamento estimula a síntese de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, devido ao aumento no número de células T<sub>reg</sub> circulantes. Estes efeitos, conjuntamente, conduzem à melhora no *status* metabólico e inflamatório, com melhora da sensibilidade à insulina (SOLTANI et al., 2020a; EL-ZAYAT; SIBAI; MANNAA, 2019; YOU et al., 2013).

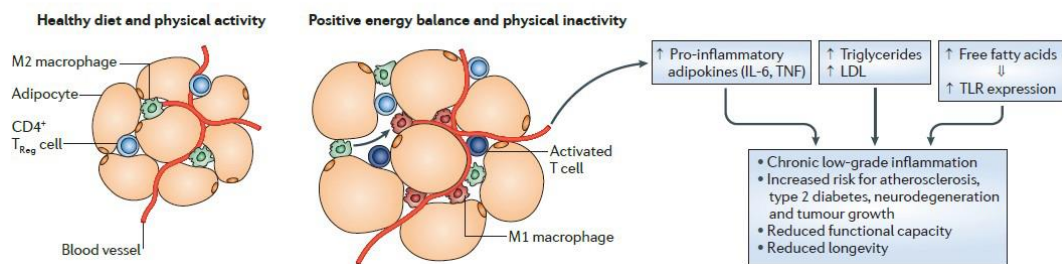
É interessante notar que estas melhorias provocadas pelo exercício físico podem ocorrer independentemente da perda de peso corporal, conforme evidenciado em alguns estudos. A exemplo, foram observados benefícios em mulheres com excesso de peso após intervenções com HIIT. Houve redução da expressão de genes (TLR4, NF- $\kappa$ B e IRF3), com melhora do quadro inflamatório e da resistência insulínica, além do aprimoramento da aptidão cardiorrespiratória, sem nenhuma alteração no perfil lipídico e peso corporal (SOLTANI et al., 2020b; LIU et al., 2017).

De modo geral, a julgar pelas diferenças no tecido adiposo de pessoas magras e com obesidade, tudo indica que o papel crítico do treinamento físico na melhora imunometabólica

está ligada à melhora da estrutura e funcionalidade do tecido adiposo, acompanhada ou não de redução da gordura corporal (SOLTANI et al., 2020a).

Especificamente, isto envolve uma *network* formada por diversos mecanismos, como a otimização do consumo de energia estocada, melhora das funções leucocitárias, redução de monócitos circulantes, transcrição de genes anti-inflamatórios e maior fluxo de citocinas anti-inflamatórias. Além disso, ocorre menor concentração de fatores quimioatraentes no tecido adiposo, o que inibe a infiltração de macrófagos pró-inflamatórios (M1) no tecido adiposo. Paralelamente, o exercício físico também estimula a polarização de macrófagos em favor do fenótipo anti-inflamatório (M2) (SOLTANI et al., 2020a; LIU et al., 2017).

**Figura 2** – Efeito da atividade física e do balanço energético na inflamação e doenças metabólicas.



Fonte: Gleeson *et al.* (2011)

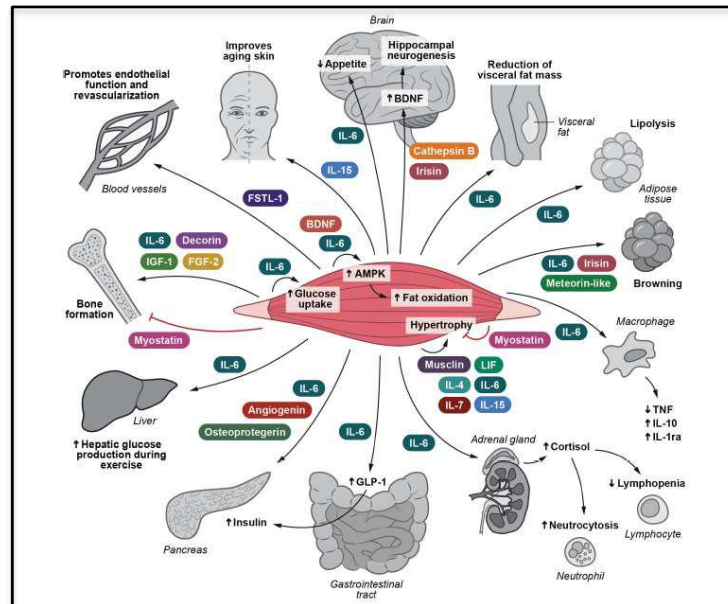
Tais efeitos, segundo os mesmos autores, equilibram a contagem de células imunes pró-inflamatórias que, a rigor, estão em maior quantidade no tecido adiposo expandido (40%) do que no magro (10%). Da mesma forma, o constante ciclo de morte-regeneração de adipócitos promovido pelo exercício combate a formação das estruturas do tipo coroa (um adipócito morto rodeado por macrófagos) que são características do distúrbio homeostático no tecido adiposo e precursoras da metainflamação (GLEESON et al., 2011). Em conjunto, esses efeitos propiciam um ambiente anti-inflamatório que restaura a sensibilidade à insulina, reduz os níveis de marcadores pró-inflamatórios, prevenindo o agravamento da inflamação subclínica crônica e a manifestação de fatores de risco metabólicos relacionados à saúde, bem como coopera para o emagrecimento (SOLTANI et al., 2020a; GLEESON et al., 2011).

Contudo, é válido destacar que os mecanismos imunomoduladores associados ao exercício ainda não são totalmente compreendidos. Para alguns pesquisadores, os efeitos anti-inflamatórios do exercício guardam relação com o *crossstalk* do músculo e diversos tecidos e



órgãos, por meio da secreção de miocinas anti-inflamatórias produzidas durante o exercício (LICHTENBELT, 2021; BAY; PEDERSEN, 2020; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

**Figura 3** – *Crosstalk* do músculo com outros tecidos e órgãos.



Fonte: Bay e Pedersen (2020)

Estas miocinas parecem atuar como mediadoras nas vias inflamatórias, inclusive de forma independente do nível de adiposidade corporal total. A exemplo, a irisina é uma miocina que interfere positivamente no estado metabólico e na atividade da via MyD88 do TLR4, com ação que tem se mostrado independentemente da quantidade de gordura corporal (SOLTANI et al., 2020b; AKHTER et al., 2019; MAZUR-BIALY; POCHEĆ; ZARAWSKI, 2017). Além da irisina, a secreção de outras miocinas como a IL-10 e a adiponectina parece ser um dos meios pelo qual o exercício inibe as atividades do TLR4 e modula as respostas imunes, por consequência (SOLTANI et al., 2020a).

Particularmente sobre a irisina, a descoberta relativamente recente do seu papel no *crosstalk* entre os tecidos adiposo e muscular chamou a atenção de pesquisadores, que evidenciaram sua importância na regulação do metabolismo e do gasto energético devido a sua ação anti-inflamatória, estimuladora do *browning* do tecido adiposo branco e ativadora do tecido adiposo marrom (PANATI; SUNEETHA; NARALA, 2016).

Nos últimos anos, a evidência de sua secreção também por adipócitos lhe conferiu o *status* de adipomiocina e, a observação de maiores concentrações nas pessoas com obesidade,

resistência insulínica e síndrome metabólica, levantou nova hipótese sobre um possível estado de irisinemia similar ao que se observa na insulina e a leptina sob condições de excesso de peso (BONFANTE et al., 2015; ANASTASILAKIS et al., 2014).

No entanto, é necessário investigar melhor o seu padrão de secreção pois, como os efeitos da contração muscular sobre a secreção de irisina ocorrem de forma aguda, muitos estudos que evidenciaram aumentos na sua concentração realizaram a dosagem imediatamente após o exercício, havendo carência de estudos que analisem se perfil de secreção cronicamente (BONFANTE et al., 2015).

De qualquer forma, estes fatos indicam que as miocinas anti-inflamatórias produzidas pelos músculos esqueléticos podem alterar benéficamente o *status* inflamatório de células imunes, reduzindo a inflamação crônica mesmo sem redução da massa corporal (SOLTANI et al., 2020a). Por estes motivos, parecem ser um alvo terapêutico importante nos estudos sobre os mecanismos subjacentes às desordens metabólicas da obesidade, merecendo ser mais bem estudadas.

Neste contexto, também é importante ressaltar outro mecanismo pelo qual o exercício físico interfere na inflamação metabólica. Na perspectiva do estado redox, embora o exercício físico apresente uma resposta aguda pró-oxidante, por outro lado, o treinamento físico regular e progressivo desenvolve uma resposta adaptativa crônica de proteção em longo prazo ao estresse intermitente imposto pelo treinamento físico, tornando o organismo mais resistente ao estresse oxidativo e mais eficaz em sua ação antioxidante (SIMIONI et al., 2018).

Este benefício foi mostrado em estudos que comprovaram a melhora do estado redox e do perfil inflamatório mediante a prática de exercícios físicos com intensidade moderada (BOUZID et al., 2018; DE SOUSA et al., 2016; GARELNABI et al., 2010). Mas, de acordo com Barbosa et al. (2010) e confirmado no estudo de Henke et al. (2018), o mesmo acontece com o exercício físico de alta intensidade que, apesar de predispor inicialmente à geração de compostos oxidantes, por incrementar o consumo e a captação de oxigênio pelo tecido muscular, por outro lado, desencadeia cronicamente a sinalização do sistema antioxidante para restabelecer a homeostase do estado redox intracelular.

Por fim, as pesquisas apresentadas mostraram que o conhecimento dos efeitos do treinamento físico sobre a inflamação crônica associada à obesidade evoluiu, apontando evidências de que ele tem potencial para modular o sistema imune e provocar alterações metabólicas positivas e importantes, ainda nos estágios iniciais da metainflamação, que repercutem no equilíbrio do estado redox e das respostas imunometabólicas.

Apesar disso, algumas questões permanecem inconclusivas como, por exemplo, se os efeitos observados são diretos ou dependentes de variáveis como a massa muscular e a adiposidade, havendo necessidade de investigar melhor sobre a primeira, já que o músculo em contração produz inúmeros mediadores anti-inflamatórios (irisina, IL-6, cortisol, hormônio do crescimento, proteínas de choque térmico, catecolaminas e outros) que afetam vários genes (SOLTANI et al., 2020b).

A heterogeneidade dos estudos, porém, dificulta a elaboração de um consenso quanto aos mecanismos que orquestram tais efeitos sobre o estado redox e os parâmetros inflamatórios, metabólicos e genéticos. De fato, para alguns autores os efeitos podem depender das características do exercício físico (tipo, frequência do estímulo, duração, intensidade e volume), bem como do nível de aptidão física inicial e perfil nutricional do indivíduo (ANTUNES et al., 2017). Para outros, porém, no que se refere ao efeito antioxidante do exercício, não há influência desses fatores e nem da população estudada (DE SOUSA et al., 2016).

Do ponto de vista acadêmico, portanto, um dos obstáculos a serem superados é a divergência de delineamentos metodológicos entre os diversos estudos, que diferem quanto ao protocolo de exercício utilizado, duração da intervenção, associação ou não com dietas controladas, variabilidade entre os desfechos primários, e população estudada, as quais variam em tipo (eutróficas, com sobrepeso ou obesidade, saudáveis ou com morbidades) e faixa etária.

Portanto, é válido continuar investigando esse tema e identificar denominadores comuns entre os estudos que permitam fundamentar recomendações seguras e efetivas para a prevenção e tratamento da meta-inflamação na obesidade, por meio da abordagem com exercícios.

Na perspectiva de saúde pública, o desafio é motivar as populações a terem uma rotina regular de atividades físicas, auxiliando a superar as inúmeras barreiras para adesão a essa prática, como a falta de tempo, energia, motivação, habilidades físicas, condições climáticas, medo de lesões e a necessidade de suporte social e de instalações adequadas (CDC, 2023).

Por fim, a temática da inflamação subclínica crônica da obesidade e os seus mecanismos disparadores e reguladores, bem como o papel do exercício físico como abordagem não medicamentosa para o seu tratamento, foram objetos de discussão de um capítulo de livro aceito para publicação (Anexo A).

### 3.3.2 Treinamento intervalado de alta intensidade

Por definição, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) é considerado um método de treinamento no qual se alternam séries curtas de esforço em alta intensidade com

momentos de recuperação passiva ou ativa, isto é, com exercícios de intensidade reduzida. Quanto à duração, as sessões de HIIT podem ficar em torno de 20 a 60 minutos, incluindo aquecimento e resfriamento (GILLEN; GIBALA, 2014; ACSM, 2014).

Gillen e Gibala (2014) também destacaram que a modalidade de HIIT com baixo volume é realizada em sessões relativamente curtas, de até 30 minutos de duração e intervalos de esforço  $\leq 10$  min. Por este motivo, é reconhecida como uma modalidade tempo-eficiente e mais factível, considerando que a falta de tempo é uma das principais barreiras para a adesão ao exercício regular.

Quanto à intensidade, os intervalos de recuperação devem ficar na faixa de 40-50% da frequência cardíaca máxima ( $FC_{m\acute{a}x}$ ), e as séries de esforço intenso em torno de 80-95% da  $FC_{m\acute{a}x}$  para a idade ( $FC_{m\acute{a}x} = 220 - \text{idade}$ ), o que seria equivalente à percepção subjetiva de esforço entre “forte” e “muito forte” na escala de Borg (PSE 5-7) ou à dificuldade de manter uma conversa com frases longas no “teste da fala” ou *talk test* (ACSM, 2014; FOSTER et al., 2001).

Entretanto, para alguns autores, a alta intensidade do HIIT também pode ser caracterizada pelos seguintes parâmetros fisiológicos: pico de frequência cardíaca ( $FC_{pico}$ )  $\geq 85\%$ ; consumo de oxigênio de pico ( $VO_{2pico}$ )  $\geq 80\%$ ; frequência cardíaca de reserva ( $FC_{res}$ )  $\geq 80\%$ ; relato de esforço máximo (*all-out effort*); limiar de lactato; e potência/velocidade crítica (SU et al., 2019; LAURSEN; BUCHHEIT, 2019; WESTON et al., 2014).

Além do parâmetro da frequência cardíaca, Su et al. (2019) ressaltaram que os benefícios à aptidão física obtidos com o HIIT dependem também da manipulação de outras variáveis, igualmente importantes. A modulação da resposta fisiológica ao exercício depende também de fatores como os intervalos de esforço e de recuperação, a frequência das sessões, bem como a combinação de todos esses fatores, o que pode modular a resposta fisiológica. Para os autores, estudos futuros podem contribuir investigando diferentes combinações de protocolos de HIIT e seus efeitos sobre fatores de risco cardiovasculares.

Neste sentido, Menezes-Junior et al. (2020) verificaram que protocolos de HIIT nas proporções 1:1 e 2:1 foram mais eficazes do que a relação esforço vs. descanso de 1:2, para a redução de indicadores de adiposidade em crianças e adolescentes com excesso de peso. A literatura mostra, porém, que muitos estudos que investigaram os efeitos do HIIT sobre parâmetros inflamatórios, metabólicos e de estresse oxidativo em adultos com obesidade, tiveram protocolos de treino baseados na relação esforço/descanso de 1:1 (BARRY et al., 2017, 2018; DE MATOS et al., 2019; GHASEMI; AFZALPOUR; NAYEBIFAR, 2020; LIONETT

et al., 2020; O'DOHERTY et al., 2017; SCOTT et al., 2019; DE SOUZA et al., 2018), e nenhum estudo foi encontrado utilizando a proporção 2:1 na população adulta com obesidade.

Do ponto de vista fisiológico, Laursen e Buchheit (2019) ressaltaram algumas vantagens do HIIT, esclarecendo que sua característica intervalada, por meio de suas pausas, permite a continuidade de uma sessão de exercício físico em nível elevado de intensidade, o que é insustentável por tempo prolongado em função do acúmulo excessivo de lactato sanguíneo que, tipicamente, conduz à fadiga total.

A produção excessiva de lactato deriva do aumento da glicólise, que ocorre em função da elevação da intensidade e com o objetivo de garantir o suporte energético. Neste sentido, os intervalos de recuperação do HIIT atenuam a demanda da via metabólica glicolítica e, conseqüentemente, mantêm mais controlada a produção de lactato, ainda que a tensão cardiovascular e a percepção de esforço mantenham-se elevadas. Assim, em comparação a um esforço contínuo, o treinamento físico intermitente possibilita que seus praticantes mantenham um estímulo de alta intensidade por mais tempo e acumulem menos estresse físico, pela possibilidade de alternar intervalos de alta e baixa intensidade. Para os autores, a manipulação adequada do período de recuperação permite sobrepujar o elevado nível de esforço, fadiga e desconforto físico do HIIT, promovendo rápidas adaptações fisiológicas e aprimoramento da aptidão física (LAURSEN; BUCHHEIT, 2019; TORMA et al., 2019).

Diante destes fatos, naturalmente a popularidade do HIIT cresceu nos últimos anos, à medida que se estabeleceu como a modalidade de treinamento tempo-eficiente, ou seja, de curta duração e eficaz na melhora da função cardiorrespiratória e de fatores de risco cardiometabólicos em adultos, crianças e adolescentes, inclusive aquelas com sobrepeso e obesidade (SU et al., 2019; BATAKAN et al., 2017; GARCÍA-HERMOSO et al., 2016; GILLEN; GIBALA, 2014).

Outros estudos também demonstraram os benefícios do HIIT sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes em indivíduos com excesso de peso ou obesidade. Nestes estudos, diferentes protocolos de HIIT foram aplicados, utilizando-se desde exercícios com sustentação do peso corporal, cicloergômetro, esteira, corrida, até a combinação de exercícios resistidos com aeróbios (CHIIT) (SOLTANI et al., 2023; D'AMURI et al., 2022; PATTEN et al., 2022; LIONETT et al., 2020; SCOTT et al., 2019; HENKE et al., 2018).

Estudos de meta-análise e metarevisão também confirmaram a segurança e a eficácia do HIIT sobre diversos aspectos relacionados à saúde. Dentre os benefícios, estão a melhora da

aptidão cardiorrespiratória, medidas antropométricas, composição corporal, perfil lipídico, conformidade das artérias, função vascular e cardíaca, controle glicêmico, frequência cardíaca, e de alguns marcadores inflamatórios. Ainda, observa-se aumentos da capacidade de exercício, da massa muscular e aprimoramento da sua estrutura (vascularização muscular e função do retículo sarcoplasmático) (MARTLAND et al., 2019; SU et al., 2019).

Segundo o ACSM (2014), a eficácia do HIIT sobre a saúde, de modo geral, pode ser atribuída, ao aumento do consumo máximo de oxigênio e conseqüente incremento no gasto energético total, especialmente no período de recuperação pós-treino. Este período de restauração do organismo requer mais calorias devido ao aumento do “consumo excessivo de oxigênio pós-exercício” (EPOC) que, geralmente, dura em torno de 2h. Porém, este consumo se mostra um pouco aumentado no caso do HIIT, em função da característica vigorosa das contrações deste tipo de treino, ou seja, da sua intensidade elevada.

Além das melhorias na saúde física, a literatura ressalta benefícios adicionais do HIIT sobre a saúde mental, em relação aos quadros de ansiedade e depressão. Ademais, o HIIT se mostra atrativo do ponto de vista da adesão (com taxas superiores a 80%), e seguro quanto ao risco de lesões agudas, sendo recomendado para populações que apresentam enfermidades e excesso de peso de diversas faixas etárias (MARTLAND et al., 2019).

Outra vantagem do HIIT são os fatores que favorecem a sua adesão, como a possibilidade de ser facilmente adaptado a todos os níveis de aptidão física, e também a condições especiais de saúde, como o excesso de peso e o diabetes. Além disso, o HIIT pode ser praticado de diversas formas, incluindo a caminhada, ciclismo, modalidades aquáticas, exercícios com sustentação do peso corporal, e de maneira individual ou em grupo. Tais aspectos tornam o HIIT uma modalidade atraente do ponto de vista da adesão a sua prática, ganhando adeptos e despertando o interesse na investigação científica dos seus efeitos sobre diversos parâmetros de saúde (ACSM, 2021).

Diante do que foi exposto, há evidências de que os efeitos do HIIT no metabolismo reverberam positivamente na saúde daqueles que o praticam.

### 3.3.3 Efeitos de intervenções com HIIT sobre a resposta redox, imunometabólica e inflamatória na obesidade.

A literatura apresenta alguns ensaios clínicos randomizados e não-randomizados que investigaram o efeito do HIIT sobre parâmetros relacionados à metainflamação da obesidade. Dentre os desfechos analisados nestes estudos, tem-se os marcadores metabólicos, inflamatórios, moleculares, de estresse oxidativo e a atividade do sistema antioxidante, os quais estão implicados na gênese desta enfermidade. Um levantamento de estudos sobre esta temática foi feito no formato de artigo de revisão sistemática e submetido a periódico científico (Anexo B).

Inicialmente, os estudos selecionados para esta revisão indicaram uma possível função imunomoduladora e anti-inflamatória do HIIT, dos pontos de vista bioquímico e molecular. Neste sentido, os efeitos do HIIT parecem repercutir na modulação do estado redox, da sinalização insulínica, da resposta imune e da inflamação metabólica em indivíduos com obesidade, inclusive, de forma independentemente da redução de adiposidade.

Do ponto de vista metabólico, foram revisados alguns estudos que analisaram o metabolismo da glicose e a resistência insulínica. Neste contexto, Reljic et al. (2022) conduziram uma intervenção com HIIT por 12 semanas em pessoas com obesidade severa e síndrome metabólica (idade/ $53,7 \pm 11,4$  anos; IMC/ $37,8 \pm 6,6$  kg/m<sup>2</sup>). As sessões semanais foram compostas por 5 séries de 1min em cicloergômetro (80-95% FC<sub>pico</sub>) intercaladas por 1min de recuperação ativa. Após 24 sessões, não houve alteração das concentrações sanguíneas de glicose, apesar da redução em alguns parâmetros antropométricos (massa corporal, IMC, percentual de gordura e circunferência abdominal), com exceção da massa magra que não se modificou.

Numa intervenção com a mesma duração, Patten et al. (2022) avaliaram o efeito do treinamento físico sobre fatores cardiometabólicos, em 29 mulheres (18 a 45 anos de idade) normoglicêmicas com obesidade grave e síndrome do ovário policístico. Elas foram randomizadas nos grupos HIIT (IMC/ $35,5 \pm 6,8$  kg/m<sup>2</sup>) e treinamento contínuo de intensidade moderada – MICT, e ambos os grupos realizaram três sessões semanais em cicloergômetro. O protocolo de HIIT consistiu em 12 séries de 1min de esforço (90-100% FC<sub>pico</sub>) por 1min de recuperação ativa (2 sessões semanais), e 8 séries de 4min (90-95% FC<sub>pico</sub>) para 2min de descanso ativo (1 vez/semana). O MICT envolveu 45min de pedal contínuo (60-75% FC<sub>pico</sub>).

Após 36 sessões de exercício, Patten et al. (2022) constataram redução da glicemia e aumento da sensibilidade à insulina - ISI (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico) somente no grupo HIIT, independentemente de alterações significativas no peso e na adiposidade corporal total. Entretanto, eles verificaram redução da circunferência abdominal e aumentos da massa magra e do  $VO_{2\text{pico}}$ .

Para os autores citados, a melhora verificada nos índices de glicemia e ISI podem ser atribuídos a diversos mecanismos ligados ao metabolismo muscular em resposta ao HIIT. Um desses mecanismos pode ser o maior recrutamento de fibras do tipo II, que está associado ao aumento da fosforilação da enzima AMPK<sup>1</sup> no músculo esquelético e a maior depleção de glicogênio muscular. Além disso, eles também atribuíram essa melhora ao aumento observado no  $VO_{2\text{pico}}$ , considerando que esta variável explicou 41,4% da variação na ISI, mostrando-se um fator determinante na homeostase da insulina (PATTEN et al., 2022).

Esta afirmação foi confirmada mediante o aumento do consumo de oxigênio ( $VO_{2\text{máx}}$ ) acompanhado de melhora da resistência insulínica, no estudo de Ouerghi et al. (2022). Eles randomizaram 18 jovens (idade/ $18,2\pm 1,06$  anos) nos grupos “eutróficos” – NWG e “excesso de peso” - EWG (IMC/ $30,8\pm 4,56$  kg/m<sup>2</sup>), e aplicaram um protocolo de corrida por oito semanas. Os jovens realizaram 2 séries de 30s (100-110% velocidade aeróbia máxima - MAV) intercaladas com 30s de descanso ativo (50% MAV), progredindo de 8 para 10 repetições ao longo das semanas. Ao final, além de redução no HOMA-IR (-31,5%), o grupo EWG demonstrou redução da gordura corporal e do IMC, mas o efeito sobre a massa magra não foi avaliado.

Outra pesquisa, realizada por Matos et al. (2018), avaliou a capacidade do HIIT em modificar marcadores de resistência insulínica e do metabolismo oxidativo. Para isso, eles compararam indivíduos normoglicêmicos com obesidade grave e insulino sensíveis – OB (IMC/ $35,1\pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>) ou insulino resistentes - OBR (IMC/ $37,8\pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>), e controles eutróficos (IMC/ $20,8\pm 6,8$  kg/m<sup>2</sup>). O protocolo de HIIT compreendeu três sessões semanais de 8 a 12 séries de 1min em cicloergômetro (80-110% pico de potência) com 1min de recuperação ativa (30W), realizadas progressivamente ao longo de oito semanas.

Ao corroborar algumas afirmações de Patten et al. (2022), a pesquisa de Matos et al. (2018) revelou aumentos do  $VO_{2\text{pico}}$  e do conteúdo de proteínas mitocondriais no músculo esquelético, acompanhados de redução da resistência insulínica (HOMA-IR e insulinemia) no grupo OBR. No entanto, nenhum grupo demonstrou mudanças nas concentrações de glicose.

---

<sup>1</sup> Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina.



Além disso, estes autores também não identificaram alterações em alguns parâmetros antropométricos do grupo OBR (massa corporal, IMC, percentual de gordura e circunferência abdominal). À exceção, houve aumentos significativos da gordura visceral (DXA) e da massa magra. Diante disso, Matos et al. (2018) consideraram que a atenuação do quadro de resistência insulínica associada ao HIIT foi independente da adiposidade corporal, e que o metabolismo oxidativo das mitocôndrias foi determinante para essa melhora.

Melhoras no metabolismo mitocondrial (*in vitro*), no  $VO_{2\text{pico}}$  e na sensibilidade à insulina, mas não nos níveis glicêmicos, também foram observadas após um programa de HIIT de menor duração (6 semanas), envolvendo indivíduos com obesidade e normoglicêmicos (FLENSTED-JENSEN et al., 2021). É interessante notar que as melhorias observadas ocorreram sem aumento da massa magra, sendo que a única mudança na composição corporal foi a redução de 1,7% na gordura corporal. Isto sugere que o aumento da sensibilidade à insulina associado à melhora do metabolismo muscular pode acontecer independentemente do aumento da massa magra.

De fato, há evidências sobre o papel do metabolismo muscular no aprimoramento da sensibilidade à insulina (SYLOW; RICHTER, 2019), embora a literatura confirme a influência da adiposidade central na homeostase glicêmica e sua relação com doenças metabólicas como hipertensão arterial, diabetes e síndrome metabólica (MA et al., 2013).

Neste sentido, alguns mecanismos de adaptação muscular ao exercício, incluindo os de alta intensidade como o HIIT, estão envolvidos na sinalização da insulina. Tais mecanismos se referem a maior capilarização muscular e eficiência na utilização de substratos, além de aumentos nas proteínas mitocondriais e na expressão do transportador de glicose 4 (GLUT4) (SYLOW; RICHTER, 2019; GIBALA et al., 2012). Estes fatores demonstram a importância do exercício físico para a saúde metabólica, independentemente da redução de gordura corporal.

No contexto das respostas imunometabólicas do HIIT, Barry et al. (2017) avaliaram a influência de duas semanas de treinamento (esteira, cicloergômetro, elíptico ou caminhada) sobre os níveis circulantes de quimiocinas e a expressão de seus receptores em leucócitos, em 37 indivíduos inativos ( $\leq 2$  sessões semanais de atividade aeróbia moderada a vigorosa) com obesidade (5 homens e 32 mulheres; idade/ $46,7 \pm 9,7$  anos; IMC/ $31,6 \pm 7,1$  kg/m<sup>2</sup>) randomizados nos grupos de HIIT e MICT.

Com frequência de cinco sessões semanais, os treinos de HIIT tiveram progressão no volume, partindo de 4 intervalos de 1min (primeiro dia) até 10 intervalos de 1min (último dia) a 90%  $FC_{\text{pico}}$ , e alternados com 1min de recuperação em baixa intensidade. O grupo MICT

também progrediu no volume, passando de 20min (primeiro dia) para 50min (décimo dia), a 65% FC<sub>pico</sub>.

Após 10 sessões de exercício, os praticantes de HIIT apresentaram aumento significativo da expressão de receptores CCR5 para quimiocinas em monócitos CD14+/CD16- e CD14+/CD16+, neutrófilos e células T. O grupo MICT, por sua vez, expressou redução estatisticamente relevante de receptores CCR2 e CXCR2 para quimiocinas em monócitos CD14+/CD16+. Como essas alterações em células do sistema imune ocorreram na ausência de mudanças na composição corporal e gordura visceral nos dois grupos, é possível que o exercício tenha causado efeito direto sobre a expressão de seus receptores, embora os autores não tenham explicado como isso ocorreu e tampouco analisado marcadores fisiológicos como o VO<sub>2máx</sub>.

O estado inflamatório na obesidade é mantido pela ativação de células imunes, como monócitos/macrófagos, células T e neutrófilos (DEIULIIS et al., 2014). De fato, já se observou que a obesidade está associada com maior nível de monócito circulantes e maior infiltração de macrófagos e células T no tecido adiposo e em outros tecidos (KHAN et al., 2015).

A relevância da quimiotaxia mediada por quimiocinas na obesidade é destacada pelos achados de que modelos nocaute para quimiocinas resultam em proteção contra a obesidade e a resistência insulínica. A quimiocina CCL2 e sua interação com receptores CCR2 está particularmente envolvida na obesidade e associada com infiltração macrófágica no tecido adiposo, estando ambos elevados em pessoas com obesidade (GRIFFITH; SOKOL; LUSTER, 2014).

Conforme o estudo de Barry et al. (2017), o MICT pode reduzir a migração de monócitos por meio da queda da CCR2 e de receptores CXCR2, enquanto o HIIT pode aumentar o potencial para infiltração monocitária, neutrofílica e de linfócitos mediada pela CCR5. A redução da expressão de receptores CXCR2 nos monócitos pode ser compreendida como anti-inflamatória, posto que resulta em menor migração monocitária.

Ainda, a expressão de receptores CXCR2 não foi afetada em linfócitos e neutrófilos, sugerindo que tipos diferentes de células brancas podem ser afetados de modo distinto pelos protocolos de exercício físico. Por outro lado, receptores CCR5 são mediadores de migração de células T, monócitos e neutrófilos e, assim, o aumento de sua expressão implica em maior potencial para infiltração tecidual dessas células (GRIFFITH; SOKOL; LUSTER, 2014).

Contudo, o aumento da expressão desses receptores após o HIIT também pode ser indicativo de uma função imunomoduladora do exercício, pois receptores CCR5 também foram associados à eficiência muscular, já que sua ativação eleva o estoque de glicogênio no músculo e, por conseguinte, aumenta a resistência muscular (LEI et al., 2016).

De modo a ampliar as análises com enfoque no potencial anti-inflamatório do exercício físico, os mesmos pesquisadores publicaram outro estudo no ano seguinte (BARRY et al., 2018) com a mesma população (n=33; 5 homens e 28 mulheres) de igual faixa etária (30-65 anos), distribuída nos grupos de HIIT (idade/50,4±7,6 anos; IMC/33,3±8,9 kg/m<sup>2</sup>) e MICT (idade/43,8±10,6 anos; IMC/31,1±5,3 kg/m<sup>2</sup>) e submetida aos mesmos protocolos de exercícios (10 sessões).

Ao analisarem, em cultura de sangue, a capacidade de interleucinas anti-inflamatórias (IL-6 e IL-10) inibirem a produção de TNF $\alpha$  induzida por lipopolissacarídeos (LPS), Barry *et al.* (2018) observaram que o HIIT diminuiu significativamente a capacidade anti-inflamatória da IL-6. O mesmo aconteceu em relação à IL-10 em ambos os grupos, porém, o HIIT exerceu maior efeito do que o MICT sobre essa interleucina.

Todavia, numa segunda análise sobre os níveis sanguíneos de IL-6, IL-10 e TNF $\alpha$ , Barry et al. (2018) não encontraram modificações nestas citocinas em nenhum dos grupos, ocorrendo o mesmo com a expressão das proteínas de superfície dos receptores IL-10R1 e IL-6Ra e a composição corporal. Assim como no estudo anterior, esses autores realizaram uma intervenção de curta duração com o intuito de evitar possíveis influências de mudanças na composição corporal e isolar os efeitos diretos do exercício físico.

Em relação à IL-10, Barry et al. (2018) sugeriram a possibilidade de haver uma resistência relativa subsequente ao HIIT, e que o seu aumento observado após intervenções mais longas em outros estudos, talvez possa ser atribuído à resposta compensatória a essa resistência inicial. De modo geral, diante da ausência de modificações nos níveis circulantes de citocinas e seus receptores em sua pesquisa, os autores ressaltaram a importância de futuros estudos analisarem seus mecanismos de funcionamento ao invés de simplesmente medir suas concentrações plasmáticas, a fim de melhor entender a imunologia do exercício físico.

De todo modo, há evidências de que a menor liberação de citocinas pró-inflamatórias e consequente queda da infiltração de células imunes no tecido adiposo, resultantes da diminuição da gordura visceral, é um mecanismo anti-inflamatório abrangente do exercício regular. Além

disso, o exercício também pode afetar o sistema imune e exercer efeito anti-inflamatório devido ao aumento da síntese e liberação de IL-6 e IL-10, como miocinas anti-inflamatórias (VISSERS et al., 2013).

Assim, o achado de menor inibição da produção de TNF $\alpha$  mediada por LPS no pós-intervenção evidencia, claramente, que o exercício físico possui efeitos imunomoduladores. Porém, é incerto se esses efeitos representam prejuízo sobre a capacidade anti-inflamatória, aumento do potencial inflamatório e/ou resposta fortalecedora da imunidade. Segundo os autores, a capacidade reduzida de inibir a produção de TNF $\alpha$  após o HIIT pode ser vista como negativa por ser pró-inflamatória, porém, por outro lado, maior produção de TNF $\alpha$  na presença de mais IL-10 ou IL-6 pode contribuir para fortalecer a resposta imune inata contra infecções (BARRY et al., 2018). Portanto, os resultados devem ser analisados com cautela e melhor investigados.

Continuando, os níveis aumentados de biomarcadores como IL-6, TNF $\alpha$  e MCP-1 (também conhecido como CCL2) são comuns na obesidade, enquanto os níveis de interleucinas anti-inflamatórias estão reduzidos nessa condição (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017). Além disso, a inflamação crônica associada à obesidade também guarda relação com o desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio (EROs) e o sistema antioxidante de defesa, conduzindo ao estresse oxidativo crônico que contribui para o desenvolvimento de aterosclerose e doenças metabólicas (WADLEY et al., 2015).

Neste sentido, Henke et al. (2018) analisaram os efeitos agudos e crônicos de oito sessões de HIIT em cicloergômetro, sobre citocinas e marcadores do estresse oxidativo, em 10 mulheres sedentárias na pós-menopausa (idade/58,2 $\pm$ 3,1 anos; IMC/31,7 $\pm$ 1,7 kg/m<sup>2</sup>). Foram realizadas duas sessões semanais de HIIT durante quatro semanas, com estímulos de 1min (85%-90% FC<sub>máx</sub>), intercalados com 75s de recuperação à 40% FC<sub>máx</sub>.

Analisando o efeito agudo do HIIT, estes autores observaram que a primeira sessão provocou aumentos significativos em marcadores pró-inflamatórios (MCP-1 ou CCL2, IL-6) e anti-inflamatórios (IL-10), e em parâmetros do estresse oxidativo (TBA-RS e AOPP;  $p < 0,05$ ), mas não em nitritos, IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Imediatamente após a oitava sessão, as únicas alterações foram aumentos nas concentrações sistêmicas de AOPP, IL-6, IL-1Ra e IL-1 (HENKE et al., 2018b).

Como efeito crônico, Henke et al. (2018) compararam as concentrações de repouso no início e no final da intervenção, demonstrando redução de IL-6 e aumentos de IL-10 e IL-1Ra após quatro semanas de treinamento, e nenhuma alteração nos marcadores de estresse oxidativo. Para os autores, a geração de mediadores anti-inflamatórios pode ser atribuída às mudanças na imunidade celular promovidas pelo HIIT. Mais além, seus achados confirmaram que a modulação das citocinas pró e anti-inflamatórias em função do exercício pode variar ao longo do tempo. Esta variação, por sua vez, parece estar relacionada aos diferentes papéis que as citocinas desempenham na dinâmica celular.

A exemplo, o aumento de MCP-1 promove a diferenciação de monócitos e sua infiltração no músculo exercitado, auxiliando na recuperação muscular, além de estar associado com redução de dor muscular tardia (DEYHLE et al., 2016). Apesar do papel pró-inflamatório clássico em condições patológicas, mudanças agudas nos níveis de IL-6 após o exercício físico são responsáveis pela indução do estado anti-inflamatório transitório. Ainda, esse estado é acompanhado pelo aumento de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-4 e a IL-10 (DE SOUZA et al., 2018; DORNELES et al., 2016). Cronicamente, os níveis basais mais reduzidos para IL-6 e mais elevados para IL-10, verificados no prazo maior de quatro semanas do estudo de Henke et al. (2018), também foram compatíveis com o efeito promotor de anti-inflamação do HIIT.

Situação semelhante foi observada por Henke et al. (2018), em relação ao estado redox. A primeira sessão de HIIT causou aumento do estresse oxidativo, a julgar pela elevação da dosagem de TBA-RS que é um marcador de peroxidação lipídica. Todavia, após quatro semanas de HIIT houve estabilização de seus níveis de repouso e daqueles medidos ao final da última sessão de treino.

A literatura mostra que o aumento inicial do estresse oxidativo exerce efeito positivo no que tange às adaptações fisiológicas. Isto se deve ao fato de que, em resposta ao seu aumento agudo, ocorre a elevação da atividade das enzimas antioxidantes (PARKER et al., 2016). Embora tais enzimas não tenham sido analisadas por Henke et al. (2018), eles consideraram que, talvez, essa resposta do sistema de defesa antioxidante frente ao desequilíbrio do estado redox seja a explicação para a estabilização das taxas de TBA-RS ao longo do tempo. Sendo assim, isto pode corroborar a ideia de que o HIIT, cronicamente, pode exercer papel antioxidante.

De modo geral, os resultados de Henke et al. (2018) revelaram o efeito anti-inflamatório e imunorregulador do HIIT na população estudada, com menor influência sobre o estresse

oxidativo, e acompanhado por mudanças significativas na aptidão cardiorrespiratória ( $VO_{2\text{pico}}$ ), no tempo de exaustão (teste em cicloergômetro) e na adiposidade central (circunferência abdominal). Entretanto, os achados devem ser vistos com cautela, diante do baixo número amostral e a ausência de grupo controle.

Quanto ao estresse oxidativo, este também foi analisado sob o ponto de vista do efeito agudo do HIIT, no estudo cruzado de O'Doherty et al. (2017). Os pesquisadores avaliaram os efeitos independentes e combinados do HIIT (duas sessões em cicloergômetro) e do consumo de refeição à base de morangos (desidratados/congelados) com alto teor de gordura, sobre o desfecho citado. Previamente ao teste de tolerância oral à gordura, 10 homens inativos (idade/31,5, intervalo interquartil – IQ = 17,8 anos) com sobrepeso/obesidade (IMC/29,9±1,8 kg/m<sup>2</sup>) foram submetidos randomicamente a quatro condições experimentais: HIIT+morango; HIIT+placebo (pó de morango); descanso+morango; e descanso+placebo, sendo que o HIIT foi executado 16 horas antes do consumo do morango ou placebo.

As sessões com 40min de HIIT tiveram relação de 1min de alta intensidade (50% limiar anaeróbio- $VO_{2\text{pico}}$ ) para 1min de baixa intensidade (50% limiar anaeróbio). Como resultado, a LDL oxidada (OxLDL) e a peroxidação lipídica (hidroperóxidos lipídicos) não demonstraram diferença estatisticamente significativa após as sessões de HIIT, em comparação com as condições sob consumo de morangos. Possivelmente, segundo O'Doherty et al. (2017), o grande tamanho de efeito de interação entre as condições experimentais afetou os resultados. Além disso, os autores ressaltaram que o estresse oxidativo era um desfecho secundário e, devido ao pequeno tamanho amostral, o estudo não estava fortemente delineado para detectar diferenças entre as intervenções.

Da mesma forma, Souza et al. (2018) também não encontraram alteração no estresse oxidativo de homens sedentários (n=10; idade/28,5±2,7 anos; IMC/35,9±4,9 kg/m<sup>2</sup>) após sessões isoladas de HIIT, MICE (em esteira) e descanso (controle), intercaladas por sete dias de *wash out*. Num delineamento cruzado e randomizado, cada participante realizou três sessões experimentais: uma de HIIT com 10 séries de 1min a 90%  $FC_{\text{máx}}$  e o mesmo tempo de recuperação ativa (30% da velocidade máxima da esteira); uma de exercício contínuo de intensidade moderada (MICE) por 20min a 70%  $FC_{\text{máx}}$ ; e outra sessão de descanso. Ao investigar o efeito agudo dessas sessões (imediatamente depois, e 60min pós-treino) sobre a resposta imune, inflamatória e a peroxidação lipídica, as taxas de TBA-RS não se modificaram.

É interessante destacar que, à semelhança do estudo anterior, Souza et al. (2018) não observaram mudanças na composição corporal, o tamanho amostral foi igualmente pequeno, e os protocolos de HIIT assemelharam-se na relação carga-descanso; porém, diferiram muito em termos de intensidade e volume total de treino, sendo este mais intenso (90% FC<sub>máx</sub>) e com metade da duração (20min). Algumas diferenças metodológicas entre os estudos dificultaram maiores comparações, porém, ambos os resultados sinalizaram a necessidade de testar outros protocolos de HIIT que talvez sejam mais efetivos em promover mudanças no estado redox, tal como aconteceu com as citocinas nesta pesquisa.

Diferentemente da TBA-RS, as citocinas analisadas por Souza et al. (2018) demonstraram comportamentos variados. O HIIT foi capaz de reduzir as concentrações de alguns marcadores inflamatórios, como a leptina (imediatamente pós-treino), o IFN $\gamma$  e a relação IFN $\gamma$ /IL-4 (imediatamente depois e após 60min de treino). Por outro lado, promoveu o aumento da IL-4 e IL-6 imediatamente após e 60min depois do treino, respectivamente. Quanto ao MICE, seu efeito foi a elevação de algumas citocinas inflamatórias, tanto após 60min de treino (IL-6), como nos dois momentos (IFN $\gamma$ ).

O aumento da síntese de leptina estimula a infiltração de células imunes no tecido adiposo visceral em resposta à obesidade, além desse hormônio regular o apetite e o metabolismo (WENSVEEN et al., 2015). Essa adipocina também ativa a captação de glicose pelos linfócitos T auxiliares tipo 1 e sinaliza o sistema nervoso. Portanto, por ser responsável pela ativação de linfócitos T auxiliares 1, sua redução transitória pode modular a resposta imune durante o exercício simpático (APOSTOLOPOULOS et al., 2016; WENSVEEN et al., 2015).

Os linfócitos T auxiliares 1 produzem IFN $\gamma$ , um importante promotor da polarização de macrófagos para um fenótipo pró-inflamatório, além de contribuir para o aumento da inflamação sistêmica por meio da produção de TNF $\alpha$  (WENSVEEN et al., 2015).

Assim, a redução do nível de IFN $\gamma$  concomitante com o aumento do nível de IL-4, verificados por Souza et al. (2018), reforçam a hipótese de que as células T1 e T2 exercem papéis inibitórios recíprocos após uma sessão de exercício. Neste sentido, o aumento de IL-4 pode ativar linfócitos B, promover sua proliferação e diferenciação em células de memória, que aumentam a quantidade de anticorpos circulantes, aperfeiçoando a defesa contra antígenos e patógenos. Além disso, o aumento transitório de IL-4 pode favorecer a imunidade humoral contra a ação de patógenos extracelulares e, considerando que a IL-4 tem propriedades anti-

inflamatórias sobre macrófagos, seu aumento pode auxiliar na redução do estado inflamatório (SOUZA et al., 2018; APOSTOLOPOULOS et al., 2016).

Vale destacar que a redução da capacidade inflamatória de leucócitos devido ao exercício, verificada por Souza et al. (2018), pode prejudicar a função imune. A redução da relação IFN $\gamma$ /IL-4, observada imediatamente após e mantida até 60min depois do HIIT, pode representar uma janela de oportunidade para infecções em indivíduos com obesidade. Entretanto, é importante ressaltar que não houve redução do nível de IgA-S em nenhuma das condições do estudo, o que significa que a primeira barreira das mucosas contra patógenos foi preservada.

É possível que essa dinâmica do sistema imune orquestrando respostas inflamatórias, e o papel do HIIT nesse contexto, sejam mais bem esclarecidos em estudos de maior duração, como o de De Matos et al. (2019). Procurando investigar a dinâmica de algumas células imunes intrincadas na inflamação metabólica, eles recrutaram 8 homens e 17 mulheres entre 18 e 55 anos de idade, com obesidade. Foi testado se oito semanas de HIIT (24 sessões) poderiam modificar a ativação e distribuição de três subtipos de monócitos (clássicos, intermediários e não clássicos) em indivíduos sensíveis (idade/ $35\pm 10$  anos; IMC/ $34,8\pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>) ou resistentes à insulina (idade/ $30\pm 11$  anos; IMC/ $37,8\pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>), e eutróficos (idade/ $29\pm 11$  anos; IMC/ $20,8\pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup>). As sessões de HIIT foram realizadas em cicloergômetro três vezes por semana, compostas de 8-12 séries de 1min a 80-110% do pico de energia e recuperação de 1min a 30 W.

Os resultados do estudo mostraram que os indivíduos com obesidade possuíam maior porcentagem de monócitos não clássicos em relação aos controles eutróficos, havendo, assim, desequilíbrio entre os tipos de monócitos CD16+. A expressão de receptores de superfície celular do sistema de antígeno leucocitário humano para o complexo de histocompatibilidade tipo II (HLA-DR), por monócitos intermediários, estava maior em indivíduos resistentes à insulina, sugerindo ativação monocitária na obesidade. Após oito semanas de HIIT, a porcentagem de monócitos não clássicos diminuiu nos participantes com obesidade, restaurando o equilíbrio entre os monócitos CD16+. Além disso, a expressão de HLA-DR por monócitos intermediários reduziu nos indivíduos resistentes à insulina (DE MATOS et al., 2019).

Estes dois achados de De Matos et al. (2019) indicaram que a ativação monocitária nos grupos com obesidade foi reduzida pelo HIIT, porém, não se mensurou a produção de citocinas



pelos monócitos nesse estudo. Além disso, o HIIT também melhorou o *status* metabólico, mesmo sem ter alterado o IMC e a composição corporal dos participantes, sugerindo um efeito direto sobre os parâmetros analisados.

A obesidade está associada com modificação da função e distribuição dos tipos de monócitos, de modo que ocorre maior atividade quimiotática, secreção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias (DEVÊVRE et al., 2015). Maior proporção de monócitos CD16+ não clássicos também é observada na condição de obesidade e isso se correlaciona com maior risco para doença cardiovascular. Esses achados, segundo os autores, sustentaram uma associação entre a ativação monocitária, a obesidade e a aterosclerose subclínica, e o HIIT se mostrou uma alternativa considerável para normalizar a distribuição de monócitos (DE MATOS et al., 2016).

De acordo com a investigação de Scott et al. (2019), pessoas sedentárias com obesidade e elevado risco cardiovascular também se beneficiam da prática do HIIT no âmbito das adaptações microvasculares do músculo esquelético. Participaram deste estudo 32 adultos (13 homens e 19 mulheres) sedentários e com obesidade (idade/36±10 anos; IMC/34,3±5 kg/m<sup>2</sup> divididos em 3 grupos: HIIT em domicílio (n = 9), MICT em domicílio (n = 13), HIIT em laboratório (n = 10) por 12 semanas. Os grupos de HIIT realizaram nove exercícios com o peso corporal, evoluindo de 4 para 8 séries ao longo das semanas, sendo 1min de exercício ( $\geq 80\%$  FC<sub>máx</sub>) para 1min de descanso ativo (intensidade não informada). O grupo MICT iniciou com 30min de ciclismo, natação, corrida ou caminhada (65% FC<sub>máx</sub>), aumentando para 50min a partir da quinta semana.

A obesidade e a inatividade física estão relacionadas com maior estresse oxidativo na musculatura esquelética devido ao aumento da produção de EROs, o que pode levar à disfunção endotelial microvascular. Ao avaliarem os participantes, antes e após um período de treinamento, eles verificaram maior capilarização e densidade mitocondrial, além de melhora da razão eNOS/NAD(P)Hox (NOX) endotelial, um marcador chave da função microvascular no músculo esquelético. A NOX, conforme os autores, reflete o balanço entre a produção de óxido nítrico (NO) pela enzima óxido nítrico sintase (eNOS) e seu arrefecimento por ânions superóxidos ou outras EROs (SCOTT et al., 2019).

Em conjunto, as mudanças verificadas por Scott et al. (2019) aperfeiçoaram a sensibilidade à insulina após 12 semanas (36 sessões) de HIIT ou MICT em domicílio, e HIIT em laboratório. Assim, pode-se dizer que tanto a queda da NOX quanto o aumento da eNOS

(enzima sintetizadora de óxido nítrico, vasodilatadora e sensibilizadora à ação da insulina), após o exercício, contribuíram para o equilíbrio enzimático endotelial e um fenótipo metabólico mais saudável em indivíduos com obesidade.

Os resultados desses pesquisadores corroboraram as suas hipóteses inicialmente levantadas de que os desfechos primários apresentariam melhora similar em todos os grupos, e que as mesmas cursariam com aumentos do  $VO_{2\text{pico}}$  e da sensibilidade à insulina ( $p < 0,001$ ). Também surpreenderam ao demonstrar adaptações no músculo esquelético típicas de treinamento de endurance, reveladas por biópsia muscular em repouso, que foram semelhantes entre os grupos. Destaca-se, contudo, que todas essas mudanças aconteceram mediante redução significativa de adiposidade corporal total e central e sem alteração na massa magra ( $p = 0,387$ ), indicando influência da composição corporal no efeito do exercício (SCOTT et al., 2019).

Do ponto de vista metodológico, a ausência de controles sedentários e a falta de randomização são pontos fracos do estudo de Scott et al. (2019). Porém, eles justificaram essas questões pela intenção de comparar o HIIT em domicílio com condições ideais e mais controladas (HIIT em laboratório) e com a recomendação das diretrizes de atividade física (MICT em domicílio). Quanto à opção por alocação não-aleatória dos sujeitos, o objetivo foi permitir a livre escolha da condição que melhor se adequasse ao estilo de vida dos participantes, visando melhor extrapolação dos achados para a vida real.

Possivelmente, tais condições tenham sido cruciais para a ótima adesão e comprometimento observados no programa de treinamento, revelando resultados similares entre os grupos. Estes achados, conforme Scott et al. (2019), apoiam intervenções com treinamento monitorado virtualmente, ampliando as possibilidades de atuação.

Na literatura, a investigação dos efeitos do exercício físico sobre o estado redox também é realizada na perspectiva do sistema antioxidante de defesa. Os efeitos deletérios do estresse oxidativo no organismo humano são inibidos ou mitigados por este sistema, que pode ser enzimático (SOD, CAT e GSH-Px) ou não-enzimático (substâncias antioxidantes de origem endógena ou dietética). Embora a atividade física intensa predisponha à geração de compostos oxidantes, por incrementar o consumo e a captação de oxigênio pelo tecido muscular, por outro lado, desencadeia uma resposta adaptativa que sinaliza o sistema antioxidante a manter a homeostase do estado redox intracelular (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022; JAKUBIAK et al., 2021; BARBOSA et al., 2010). Por esse motivo, alguns pesquisadores têm investigado a

modulação de enzimas antioxidantes mediante a prática do exercício físico, inclusive o HIIT por ser uma modalidade de alta intensidade.

A exemplo, Ghasemi, Afzalpour e Nayebifar (2020) randomizaram 30 mulheres, entre 20 e 30 anos de idade, em três grupos: HIIT+chá verde (idade/22,47±3,32 anos; IMC/27,15±1,47 kg/m<sup>2</sup>); HIIT+placebo (idade/23,58±2,23 anos; IMC/27,32±1,27 kg/m<sup>2</sup>); e Chá verde (idade/21,06±2,65 anos; IMC/28,03±1,04 kg/m<sup>2</sup>). Com frequência de três sessões semanais, o treino HIIT consistiu em 40 metros de corrida vai/volta em 30s (velocidade máxima) num percurso de 20 metros (90% FC<sub>máx</sub>), evoluindo de 4 para 8 séries com intervalos passivos de 30s.

O objetivo de Ghasemi, Afzalpour e Nayebifar (2020) foi avaliar o impacto de 10 semanas de HIIT (30 sessões) com a suplementação de chá verde sobre os níveis séricos de sirtuína-1 (SIRT-1), coativador alfa-1 do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ) e a enzima CAT. Os resultados foram comparados aos níveis basais e em resposta ao exercício agudo em cicloergômetro, com 4 séries de 30s (carga constante), intercaladas com 4min de recuperação ativa (Teste de Wingate). Ao final do período de treino, os três grupos apresentaram aumento significativo de todos os parâmetros, porém, o grupo HIIT+chá verde foi o que apresentou as maiores mudanças, inclusive na composição corporal ( $p<0,05$ ). O mesmo foi observado em resposta ao exercício agudo, em relação à SIRT-1 e à CAT.

Os resultados do estudo são positivos, considerando que a SIRT-1 é uma desacetilase NAD<sup>+</sup> dependente que combate o estresse oxidativo, e a ativação dessa proteína aumenta a função da PGC-1 $\alpha$  como regulador chave da gliconeogênese e da oxidação de ácidos graxos. Ainda, a SIRT-1 pode aumentar a expressão de enzimas antioxidantes como a CAT e a SOD, intensificando a defesa contra o estresse oxidativo (TORMA et al., 2019; MARIANI et al., 2014; AMIRKHIZI et al., 2014).

Em sinergismo possível, o chá verde possui cinco polifenóis principais, sendo a epigallocatequina o mais importante, pois diminui o estresse oxidativo e doenças relacionadas à obesidade pela via da sirtuína e da PGC-1 $\alpha$ , além de aumentar a atividade de enzimas antioxidantes (VÁZQUEZ CISNEROS et al., 2017; AYISSI; EBRAHIMI; SCHLUESENNER, 2014; YE et al., 2012). Para Ghasemi, Afzalpour e Nayebifar (2020), o mais relevante é que a melhora observada nos parâmetros bioquímicos e na composição corporal, em função do consumo de chá verde, foi ainda melhor quando associada à prática regular do HIIT, e sem efeitos cardiovasculares adversos. Tais mudanças parecem ter ocorrido pelo efeito indireto da

redução de adiposidade em função do aumento no gasto energético após a intervenção, mesmo sem mudanças na dieta. Entretanto, seria interessante ter avaliado mudanças na massa corporal magra e sua relação com os parâmetros analisados.

Com uma intervenção bem mais curta, outro estudo recente também mostrou melhora da defesa antioxidante e redução da produção de EROs na mitocôndria (*in vitro*), analisando células musculares de seis homens e seis mulheres sedentários (idade/37,2±2,4 anos; IMC/34±1,4 kg/m<sup>2</sup>) antes e após seis semanas (18 sessões) de HIIT (FLENSTED-JENSEN et al., 2021). O protocolo compreendeu três sessões semanais de 5 séries de 1min em cicloergômetro (125% VO<sub>2pico</sub>) por 90s de recuperação passiva entre as séries.

Concomitantemente a aumentos na capacidade respiratória mitocondrial (p=0,001) e no VO<sub>2pico</sub> (6,9%; p=0,019), e decréscimo na gordura corporal (1,7%; p=0,011), Flensted-Jensen et al. (2021) observaram redução expressiva da emissão de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (60,4%; p=0,0001) e aumentos na atividade das enzimas SOD (35,1%; p=0,0003) e CAT (72,9%; p=0,0628), sugerindo que a prática do HIIT em curto prazo pode ser suficiente para promover benefícios sobre o estado redox, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória, contribuindo para a prevenção de doença cardiovascular.

Essas melhorias, vale ressaltar, aconteceram sem alterações na adiposidade central e na massa magra. Conforme (FLENSTED-JENSEN et al., 2021), a diminuição observada na emissão de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode ser o reflexo de menor geração de EROs pelas mitocôndrias ou de maior capacidade de neutralizá-las pelo sistema antioxidante. Afinal, existem evidências de que o exercício intenso induz fatores de transcrição que aumentam a expressão de enzimas antioxidantes, enquanto o aumento do estresse oxidativo e da hipóxia que ocorrem durante o HIIT podem conduzir ao aumento agudo da regulação da CAT (GALLEGO-SELLES et al., 2020).

Aprofundando a discussão do ponto de vista molecular, é possível afirmar que a expressão de genes sensíveis à inflamação e ao desequilíbrio do estado redox pode ser modulada pelo estresse oxidativo e amplificada por fatores associados à obesidade. Como consequência, desencadeia-se a metainflamação, a lipólise, a resistência insulínica e a instalação e/ou progressão de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs) (AKHTER et al., 2019; SINDHU et al., 2018; ANTUNES et al., 2017; NORATA et al., 2015).

Em contrapartida, pesquisas mostraram que o exercício físico é hábil em regular negativamente a expressão desses mesmos genes, independentemente da redução de peso

corporal (MAZUR-BIALY; POCHEĆ; ZARAWSKI, 2017), bem como equilibrar o estado redox e o perfil inflamatório (BOUZID et al., 2018). Investigações sobre os mecanismos moleculares implicados na relação entre obesidade, metainflamação e exercício (inclusive o HIIT), embora escassos, realçam a relevância do treinamento físico na regulação da expressão de genes envolvidos na fisiopatologia da obesidade, com consequente melhora metabólica.

Num recorte de estudo randomizado somente com mulheres portadoras de síndrome do ovário policístico (SOP) (n=42; idade/30±7 anos; IMC/29,3±5,8 kg/m<sup>2</sup>), Lionett et al. (2020) compararam um grupo controle sedentário (n = 15) com dois grupos de HIIT (baixo volume: n=13; e alto volume: n=14), e observaram os efeitos sobre a “assinatura de expressão gênica” de micro RNAs (miRNAs) no plasma e nos tecidos adiposos abdominal e glúteo. Além disso, verificaram se esses tecidos respondiam diferentemente aos protocolos propostos após 16 semanas de treinamento (48 sessões).

Os treinos propostos por Lionett et al. (2020) foram realizados três vezes por semana e envolveram esteira, corrida ou caminhada. O grupo HIIT-baixo volume realizou 10×1min na velocidade máxima tolerada, com recuperação passiva ou caminhada leve entre as séries, e o grupo HIIT-alto volume fez 4×4min (90–95% FC<sub>máx</sub>), com 3min de descanso ativo a 70% FC<sub>máx</sub>.

Vale lembrar que os miRNAs são RNAs pequenos que se ligam em transcritos específicos de RNA mensageiro (mRNA) e agem como reguladores pós-transcricionais, seja pela repressão da translação de proteínas/genes ou pela degradação do mRNA alvo, tanto no tecido de origem como nos tecidos adjacentes, assumindo, assim, papel regulatório crucial em vários processos biológicos (CHEN et al., 2012).

Os resultados de Lionett et al. (2020) mostraram que a composição corporal e a expressão dos miRNAs, nos tecidos, não foram alteradas pelos protocolos de HIIT e, além disso, a expressão basal desses miRNAs também não foi diferente na comparação entre sensíveis *versus* resistentes à insulina. Porém, os pesquisadores levantaram a hipótese de um envolvimento do miR-27b-5p na adipogênese e na obesidade, com base em pesquisas que identificaram expressões anormais de miRNAs reguladores de glicose e de adipócitos, em tecido adiposo subcutâneo abdominal de mulheres resistentes à insulina (independentemente de ter ou não SOP) (CHUANG et al., 2015; WU et al., 2014).

Contudo, os estudos citados não tinham encontrado correlação entre seu nível basal de expressão e parâmetros da composição corporal, o que levou os autores a crer num provável efeito mais localizado desse miRNA, isto é, em depósitos particulares de tecido adiposo e não no corpo como um todo.

Todavia, dentre os oito miRNAs circulantes (c-miRs) analisados, Lionett et al. (2020) constataram diferenças na expressão basal de c-miR-27b-5p *versus* pós-intervenção, um miRNA ligado ao metabolismo de ácidos graxos, diferenciação de adipócitos e inflamação, segundo os autores. A expressão desse miRNA no plasma diminuiu no grupo HIIT-baixo volume ( $0,39 \pm 0,79 \text{AU}$  vs  $0,19 \pm 0,20 \text{AU}$ ), mas não no grupo HIIT-alto volume ( $0,23 \pm 0,23 \text{AU}$  vs  $0,20 \pm 0,10 \text{AU}$ ), apesar deste último ser o único a apresentar melhora da aptidão cardiorrespiratória (9%;  $p=0,008$ ), em valores absolutos de  $\text{VO}_{2\text{pico}}$  (L/min).

A esse fato, esses pesquisadores atribuíram a diferença nos valores basais desse miRNA, superiores e bem mais heterogêneos no grupo HIIT-baixo volume, e que após o treinamento simplesmente reduziram ao nível do outro grupo, interessante. Talvez, o grupo HIIT-alto volume tenha reduzido menos ao longo da intervenção justamente por iniciar com valores mais baixos. Ao tentar explicar a divergência de resultados entre os grupos de HIIT, os autores ressaltaram outros estudos, porém, esbarraram nas diferenças metodológicas em relação à população, ao momento da coleta no pós-teste, às técnicas de quantificação de miRNA e aos protocolos de exercício utilizados, assim como faltaram comparações com o grupo controle (LIONETT et al., 2020).

Provavelmente pela escassez de investigações com HIIT, as comparações feitas por Lionett et al. (2020) restringiram-se a protocolos de exercício contínuo e intensidade moderada, mesmo reconhecendo que tais protocolos influenciam fatores cardiometabólicos por mecanismos fisiológicos diferentes do HIIT.

Dificuldades semelhantes foram encontradas na pesquisa de Steckling et al. (2018) na qual se analisou a expressão de mRNA de citocinas específicas (p65,  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6, IL-10 e  $\beta$ -actin) em células mononucleares de sangue periférico, em 15 mulheres com síndrome metabólica no período pós-menopausa (idade/ $53,8 \pm 5,6$  anos; IMC/ $31,25 \pm 4,85 \text{ kg/m}^2$ ). As concentrações sanguíneas dessas citocinas pró (IL-1b, IL-6, IL-18,  $\text{TNF}\alpha$  e  $\text{INF}\gamma$ ) e anti-inflamatória (IL-10), bem como de marcadores hormonais (adiponectina, resistina, leptina e grelina) e a composição corporal, também foram avaliadas após 12 semanas de HIIT (36 sessões). O programa de HIIT foi realizado em esteira três vezes por semana, na forma de 4x4min a 90% da  $\text{FC}_{\text{máx}}$  e 3min de recuperação ativa entre as séries (70% da  $\text{FC}_{\text{máx}}$ ).

Curiosamente, esses mesmos pesquisadores demonstraram modificações positivas nos níveis sanguíneos de citocinas e marcadores hormonais, com reduções de IL-6, IL-18,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{INF}\gamma$ , resistina, leptina e grelina, e aumentos de IL-10 e adiponectina, mas sem alteração alguma na expressão gênica das citocinas pró ou anti-inflamatórias das células mononucleares. Para

eles, por um lado, há dúvidas se a expressão de mRNA poderia interferir nos níveis sanguíneos das citocinas, uma vez que não reflete diretamente a produção e secreção das proteínas; por outro, talvez as mudanças no perfil de expressão gênica requeiram a combinação de exercício físico com maior redução de gordura corporal (STECKLING et al., 2018).

De fato, Steckling et al. (2018) observaram que, embora tenha havido melhora significativa de algumas medidas antropométricas, a adiposidade total e central mensuradas pela densitometria por dupla emissão de raios X (DXA) não sofreram alterações, nem tampouco a massa magra. Somam-se a isso, limitações como o baixo tamanho amostral, que repercutiu na alta variabilidade dos valores expressos de mRNA, levando a crer que uma amostra maior e mais homogênea permitiria a detecção de diferenças neste nível de análise.

Por fim, mesmo diante da falta de grupo controle sedentário para comparações, esses autores afirmaram que as melhorias observadas em seu estudo tiveram influência do HIIT, a julgar pelo importante aumento no consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2máx}$ ) após o treinamento ( $24,55 \pm 3,51$  vs  $31,34 \pm 2,5$  ml/kg/min; tamanho do efeito=1,937;  $p < 0,001$ ). Para eles, seu estudo permite sustentar a ideia de uma ação anti-inflamatória do HIIT sobre a inflamação crônica que acompanha a obesidade (STECKLING et al., 2018).

Esta ação anti-inflamatória também é confirmada quando se analisa o efeito agudo do HIIT sobre os níveis circulantes de algumas citocinas em pessoas com sobrepeso e obesidade. No estudo de Dorneles et al. (2016), 10 homens eutróficos e 12 com excesso de peso (20-40 anos de idade) foram aleatorizados em duas condições experimentais. Eles realizaram duas sessões de exercício com intervalo de sete dias, sendo uma de intensidade alta – HIIE (10x60s a 85-90% potência máxima/75s recuperação ativa) e outra moderada – MIIE (10x60s; 70-75% potência máxima/60s recuperação ativa). Como resultado, os autores observaram que o aumento de IL-6 foi acompanhado pela elevação de IL-10 nas pessoas com excesso de peso, mas somente após o HIIE, concluindo que a resposta inflamatória aguda é dependente da intensidade do exercício.

O efeito anti-inflamatório agudo do HIIT foi corroborado na pesquisa de Vardar et al. (2017), no qual foi aplicado o Teste de Wingate em 12 mulheres com sobrepeso e obesidade (idade/ $21,7 \pm 3,8$  anos; IMC/ $29,2 \pm 2,6$  kg/m<sup>2</sup>). Mantendo a frequência de duas sessões semanais, elas realizaram seis sessões de 4-6 séries de 30s de esforço supramáximo em cicloergômetro, intercaladas com 4-5min de recuperação. As medidas foram realizadas após a primeira e a última sessão, e as únicas alterações detectadas foram o aumento da adiponectina, e as reduções

de leptina e resistina após a primeira sessão, não havendo diferenças nos valores entre a primeira e a última sessão.

Em contrapartida, alguns pesquisadores não verificaram mudanças nos valores basais de algumas adipocinas, como efeito crônico do HIIT. No estudo de Ouergui et al. (2022), citado anteriormente, as melhorias provocadas pelo HIIT (8 semanas), como as reduções na gordura corporal, IMC e HOMA-IR, e o aumento do  $VO_{2máx}$ , não modificaram os níveis de leptina e adiponectina de jovens com sobrepeso e obesidade.

Da mesma forma, não foram observadas alterações nas concentrações de resistina em indivíduos com obesidade (n=10; idade/ $37\pm 10$  anos; IMC/ $32\pm 4$  kg/m<sup>2</sup>), após 14 dias de HIIT em cicloergômetro, realizado em três sessões semanais (10x4min a 90%  $VO_{2pico}$ ; 2-3min de descanso entre séries). Todavia, houve melhora da sensibilidade à insulina e redução da gordura corporal total e de tronco (SARTOR et al., 2010).

É interessante destacar que a influência positiva do HIIT sobre a resposta inflamatória foi demonstrada no nível molecular por Soltani et al. (2020b) em um programa de HIIT combinado com exercícios resistidos (CHIIT) de apenas duas semanas (10 sessões). O estudo envolveu 26 mulheres distribuídas aleatoriamente em grupos de CHIIT (n=13; idade/ $21,3\pm 1,37$  anos; IMC/ $30,53\pm 3,69$  kg/m<sup>2</sup>) e controle sem exercício (n=13; idade/ $20,69\pm 1,54$  anos; IMC/ $31,08\pm 4,74$  kg/m<sup>2</sup>).

O protocolo de HIIT consistiu em sequências de exercícios aeróbios em cicloergômetros de perna e braço (60-90%  $FC_{máx}$ .) intercalados com exercícios resistidos (40-60% RM), realizados cinco vezes por semana. A relação entre carga e descanso foi de 4x4min intercalados por 3min de repouso ativo pedalando (50%  $FC_{máx}$ .). O nível de expressão gênica de receptores *toll-like 4* (TLR4), do fator de transcrição NF- $\kappa\beta$  (fator nuclear kappa beta) e do fator regulador de interferon 3 (IRF3) foram avaliados em células mononucleares de sangue periférico por PCR em tempo real (SOLTANI et al., 2020b).

Embora sem diferenças em relação ao grupo controle, Soltani et al. (2020b) verificaram importante redução na expressão de TLR4 ( $\Delta\%=35,26$ ; p=0,01) e uma tendência de decréscimo do NF- $\kappa\beta$  ( $\Delta C_t=3,75\pm 5,53$  vs  $4,88\pm 4,57$ ) no grupo HIIT em comparação aos níveis basais, porém, sem qualquer alteração no IRF3.

A expressão significativamente aumentada de TLR4, de suas proteínas adaptadoras e fatores de transcrição estão associados com inflamação sistêmica de baixo grau (BOUTENS; STIENSTRA, 2016); logo, a regulação negativa na expressão do TLR4, observada por Soltani et al. (2020b), reafirmou o poder anti-inflamatório da intervenção terapêutica baseada em



exercício de alta intensidade. Além disso, o NF- $\kappa$ B é um fator redox sensível que produz várias citocinas inflamatórias, resultando na intensificação do próprio estresse oxidativo (LINGAPPAN, 2018) e configurando um ciclo vicioso.

O fator NF- $\kappa$ B também está aumentado no organismo de indivíduos com obesidade e associado com disfunção endotelial vascular por excesso de adiposidade, parcialmente por estimular o estresse oxidativo. Assim, a diminuição de sua expressão por meio do HIIT apresenta potencial para atenuar tanto a inflamação crônica quanto o estresse oxidativo, ambos ligados à obesidade (PIERCE et al., 2009).

É importante destacar no estudo de Soltani et al. (2020b) que, em apenas duas semanas de treino, as mudanças nos desfechos principais cursaram com alterações importantes em variáveis modificáveis pelo treinamento físico, isto é, melhora em parâmetros do metabolismo da glicose ( $p < 0,05$ ), ganhos significativos de aptidão cardiorrespiratória ( $VO_{2max}$   $\Delta\% = 11,12$  mL/kg/min;  $p = 0,001$ ), massa magra ( $\Delta\% = 2,06$  kg;  $p = 0,04$ ) e massa muscular esquelética ( $\Delta\% = 1,9$  kg;  $p = 0,02$ ), mesmo sem mudanças no IMC e percentual de gordura.

Apesar desses ganhos, os níveis de expressão do TLR4 correlacionaram-se somente com o  $VO_{2max}$  ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), e não com a massa magra e a massa muscular esquelética. Ainda assim, Soltani et al. (2020b) ressaltaram a necessidade de relativizar o papel da adiposidade corporal e valorizar a influência da massa muscular sobre a modulação de genes, buscando aprofundar o conhecimento sobre a relevância de cada elemento da composição corporal na relação exercício *versus* resposta imunometabólica. Segundo eles, o efeito direto do exercício sobre a resposta do TLR4 pode estar atrelado ao aumento da massa magra e dos mediadores do exercício induzidos pela massa muscular esquelética, e isso se constitui numa importante lacuna do conhecimento, visto que não há dados conclusivos sobre esta relação.

Em nova investigação, todavia, o mesmo grupo de pesquisa Soltani et al. (2020c) não investigou essa questão, mas aprofundou as análises sobre os impactos imunomodulatórios do exercício sobre a via de sinalização do TLR4. Sendo assim, os pesquisadores analisaram a expressão do seu adaptador (Interferon- $\beta$  indutor de adaptador contendo domínio TIR [TRIF], do fator de diferenciação mielóide 88 [MyD88], do fator 6 associado ao fator de necrose tumoral [TRAF6]), de fatores transcricionais (NF- $\kappa$ B, IRF3) e de seu regulador negativo (A20).

Além disso, as concentrações séricas de produtos finais do TLR4 (TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ ) também foram mensuradas. Para isso, os autores randomizaram 30 mulheres nos grupos CHIT (idade/20,38 $\pm$ 1,5 anos; IMC/31,04 $\pm$ 4,16 kg/m<sup>2</sup>) e controle sem exercício (20,69 $\pm$ 1,54 anos;

30,68±4,24 kg/m<sup>2</sup>), usando o mesmo protocolo do estudo anterior durante duas semanas (10 sessões) (SOLTANI et al., 2020c).

Como resultado, Soltani et al. (2020c) verificaram diminuições significativas do peso corporal, IMC, circunferência da cintura, RCQ e gordura corporal, além de aumento do VO<sub>2</sub>máx no grupo que se exercitou. Estas mudanças foram acompanhadas de regulações negativas de TLR4, MyD88, NF-κβ, IRF3 e A20, e de redução das concentrações de TNFα, o qual tem reconhecida ação pró-inflamatória. Todas essas variáveis, com exceção do MyD88, correlacionaram-se significativamente com indicadores de adiposidade corporal, porém, de maneira fraca ou moderada.

Em contrapartida, Soltani et al. (2020c) não observaram diminuição das expressões de TRIF e TRAF6, constatações essas que não são amplamente discutidas pelos autores. Todavia, eles colocam em perspectiva a resposta do TRAF6 frente ao exercício, mediante contradições na literatura que supõem uma via de regulação que vai além das suas atividades ou da sua interação com outras moléculas sinalizadoras. Segundo os autores, isto é similar ao que foi observado em relação à redução dos níveis de duas citocinas pró-inflamatórias (TNFα e IFNγ). Esta redução pode estar associada ao aumento de IL-6 induzida pela contração muscular que, por sua vez, estimula a produção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória que reduz os níveis de TNFα e IFNγ.

Diante disso, tais fatos realçam a hipótese levantada no estudo anterior por Soltani et al. (2020b), ou seja, que existe influência da adiposidade corporal sobre a expressão da via do TLR4, mas seu papel é relativo porque pode haver influência direta do exercício, por meio de mediadores secretados pelo músculo esquelético. Essa afirmação pode ser corroborada por estudos já citados e que comprovaram melhorias na expressão gênica, perfil inflamatório e na resposta imunometabólica em portadores de obesidade, apesar da adiposidade corporal ter se mantido inalterada (LIONETT et al., 2020; DE MATOS et al., 2019; SOUZA et al., 2018; BARRY et al., 2018; BARRY et al., 2017).

Neste sentido, conforme Soltani et al. (2020c), um dos possíveis mecanismos diretos do exercício para a supressão observada no TLR4 é a ação de seu regulador negativo (A20), a partir da inibição do recrutamento de TRAF6 e produção de proteínas como a adiponectina. Neste estudo, porém, a expressão de A20 reduziu após a intervenção, confirmando as controvérsias encontradas na literatura acerca da interação desses genes em resposta ao exercício. Outro provável mecanismo para a inibição da via do TLR4 pelo exercício, segundo os autores, é a ação da irisina. Trata-se de uma potente miocina secretada pelo músculo com

reconhecida ação anti-inflamatória e também termogênica, responsável pela ativação do tecido adiposo marrom (BONFANTE et al., 2015).

Para Soltani et al. (2020c), a secreção de irisina após o exercício (agudo ou crônico), juntamente com a IL-10 e a adiponectina, parece conduzir à modulação da resposta imune via regulação negativa de vias inflamatórias como as dos receptores do tipo *toll* (TLR2/TLR4). Contudo, segundo esses pesquisadores, isso parece acontecer de forma mais significativa como consequência de intervenções com maior duração, comparado aos protocolos agudos, e com bons resultados na modalidade de CHIIT.

Na busca por estudos acerca dos efeitos do HIIT sobre a secreção de irisina na população com obesidade, foram encontrados poucos artigos e algumas divergências quanto aos resultados. Haghighi et al. (2022) observaram aumentos dos níveis séricos de irisina em homens com sobrepeso e obesidade (idade/36,6±3,3 anos; IMC/29,4±3 kg/m<sup>2</sup>) que realizaram oito semanas de HIIT (n = 10) ou treinamento resistido de alta intensidade – HIRT (n = 10), com três sessões semanais.

O HIIT compreendeu 8 séries de 30s de corrida (85-95% FC<sub>máx</sub>) com 30s de recuperação, e o HIRT consistiu em 3 a 6 ciclos de 8-6 repetições (85-90% 1RM), sendo 30-60s de descanso entre séries e 120s entre ciclos. Os aumentos das concentrações de irisina foram significativos nos grupos HIIT (22,2%) e HIRT (36,9%), mas não no grupo controle sem exercício. Além disso, reduções na massa corporal e no percentual de gordura, e aumento do VO<sub>2máx</sub>, também foram detectados nos grupos que se exercitaram (HAGHIGHI et al., 2022).

Por outro lado, o estudo de D'Amuri et al. (2022) demonstrou diminuição das concentrações de irisina em adultos com obesidade grave (n = 32; IMC/30-55 kg/m<sup>2</sup>), submetidos a exercício em esteira ergométrica (3x/semana). Os protocolos de HIIT (3-7 repetições de 3min a 100% VO<sub>2pico</sub> por 1min de intervalo a 50% VO<sub>2pico</sub>) e MICT (60% VO<sub>2pico</sub>) tiveram a duração das sessões ajustadas, de forma a igualar o gasto energético de ambos os grupos.

Após 12 semanas, as concentrações de irisina reduziram de forma semelhante em ambos os grupos. Para os autores, essa redução pode estar relacionada à diminuição do peso e da adiposidade corporal total dos indivíduos avaliados, no sentido de melhorar a sensibilidade à ação da irisina ou de reduzir a necessidade de sua secreção após treinamento de longo prazo (D'AMURI et al., 2022).

Ensaio pré-clínicos com HIIT em ratos obesos parecem corroborar com a ideia de que a irisina pode reduzir após intervenções mais prolongadas, mostrando aumento das suas

concentrações sanguíneas após intervenções mais curtas, de quatro semanas (PAIVA et al., 2023), e a manutenção das suas concentrações depois de seis semanas (MARCINKO et al., 2015).

Com base na literatura, sabe-se que grandes depósitos de gordura estão associados com maiores concentrações basais de irisina. Assim, embora a irisina seja uma adipo-miocina relacionada ao gasto energético, paradoxalmente, seus níveis circulantes podem se mostrar mais elevados na obesidade, ao que se chama de irisinemia ou resistência à irisina. No entanto, a despeito deste aumento nas suas concentrações, a irisina parece apresentar disfunções na sua ação em pessoas com obesidade (BONFANTE et al., 2015). Segundo D'Amuri et al. (2022), portanto, novos experimentos são necessários para solucionar as contradições acerca da resposta da irisina ao exercício.

As constatações e contradições apontadas nesta revisão realçaram a necessidade de mais estudos que analisem o efeito crônico de intervenções com HIIT sobre a modulação da resposta redox, imunometabólica e inflamatória na obesidade, inclusive sobre o enfoque da epigenética. Considera-se, diante do que foi exposto, que estes mecanismos atuam sinergicamente na propagação sistêmica da inflamação subclínica crônica e no consequente desequilíbrio metabólico que conduz à metainflamação.

Apesar do treinamento HIIT estar amplamente difundido na atualidade, poucos ensaios clínicos foram encontrados investigando seus efeitos sobre parâmetros de inflamação, estresse oxidativo e enzimas antioxidantes na obesidade, principalmente na população específica com obesidade grave. A escassez é ainda maior quando esta temática é abordada sob o ponto de vista genético, e um dos motivos pode ser o alto custo deste tipo de pesquisa.

É importante considerar, também, a dificuldade na execução desse tipo de pesquisa no período da pandemia por COVID-19, principalmente em populações de risco como os portadores de obesidade, intimidados pelo risco de contágio. Além disso, ressalta-se a necessidade de investimentos financeiros para a realização de mais pesquisas dessa natureza no Brasil.

Além da constatação quanto à escassez de ensaios clínicos com os desfechos de interesse da presente pesquisa, os estudos selecionados apresentaram limitações que afetaram negativamente a avaliação da sua qualidade metodológica. Dentre as mais frequentes, a ausência de grupo controle sedentário, randomização e falta de informações sobre semelhanças entre os grupos para desfechos primários no *baseline*. Outras questões do ponto de vista

metodológico foram observadas, como a impossibilidade de alocação secreta nos grupos e cegamento de terapeutas, avaliadores e participantes no processo.

Todavia, vale destacar que se trata de situações inerentes a investigações com terapia baseada em exercício físico, nas quais é impossível seu completo cegamento. Sendo assim, a perda de pelo menos dois ou três pontos na Escala PEDro em função do não atendimento a tais requisitos deve ser levado em consideração ao se avaliar a validade interna desses estudos, pois pode não retratar uma limitação propriamente dita.

Por fim, outras limitações se referem ao baixo tamanho amostral, intervenções heterogêneas e de curta duração, além de poucos esclarecimentos sobre o controle alimentar dos participantes. A escassez de análises sobre correlações e interações entre as variáveis fisiológicas e da composição corporal com os desfechos primários também pode ter limitado o entendimento dos mecanismos pelos quais o HIIT ajuda a modular a resposta imunometabólica e inflamatória.

Em conjunto, todas essas circunstâncias abrem margem para a influência de fatores de confusão, produzindo controvérsias, limitando uma interpretação mais clara dos resultados e comprometendo, em certa medida, a validade interna e externa dos achados.

Algumas respostas em relação aos efeitos do HIIT sobre o imunometabolismo, o estado redox e a inflamação subclínica crônica, talvez, exijam ensaios clínicos de maior porte e mais bem controlados. Programas de HIIT em médio e longo prazo, e a avaliação dos seus efeitos crônicos com medidas repetidas, que possibilitem analisar o comportamento das variáveis ao longo do tempo, podem auxiliar na evolução do conhecimento nesta área.

Ainda assim, com base nas análises da presente revisão, é razoável inferir que o HIIT tem potencial para modificar o estado inflamatório crônico, o metabolismo da insulina e o estresse oxidativo que cursam com a obesidade. Benefícios adicionais em desfechos secundários também são evidentes e representam melhorias em componentes da aptidão física relacionada à saúde, os quais impactam a qualidade de vida dos participantes. Tais benefícios conferem ao HIIT o papel de uma abordagem terapêutica não medicamentosa promissora diante das comorbidades da obesidade.

#### 4 INTERDISCIPLINARIDADE

A investigação da resposta terapêutica na obesidade impõe vários desafios que são inerentes à pesquisa de enfermidades complexas e multifatoriais, pois as abordagens requerem o envolvimento de vários profissionais com formação em diversas áreas. De fato, não é possível prevenir e nem tratar a obesidade apenas sob o enfoque biológico, sem considerar a influência de aspectos ambientais e emocionais. Além destes aspectos, a investigação científica da obesidade envolve o estudo de diversos mecanismos subjacentes ao seu desenvolvimento e ao de comorbidades, que interagem de diversas formas.

Na pesquisa em questão, a interdisciplinaridade ficou explícita na revisão de literatura, que fundamentou os aspectos mencionados acima quanto às múltiplas influências no desencadeamento e tratamento da obesidade. Da mesma forma, ficou evidente na abordagem dos portadores de obesidade, mediante a multiplicidade de fatores considerados nesta investigação. Foram analisados diversos marcadores bioquímicos, além dos componentes do estilo de vida, como o nível habitual de atividade física e o padrão de consumo alimentar.

O suporte psicológico oferecido e as análises do estresse percebido e das percepções/sentimentos dos participantes também refletiram a interdisciplinaridade com a área da psicologia. A inter-relação entre diversas esferas do conhecimento também foi estabelecida pelo envolvimento de profissionais, acadêmicos e voluntários de outras áreas, como a Bioquímica, Educação Física, Enfermagem, Medicina e Nutrição. Todos os campos de conhecimento foram fundamentais para a execução dos procedimentos da pesquisa e análise dos dados.

Na perspectiva da interface entre saúde e meio ambiente, os resultados obtidos neste estudo demonstraram o quanto as condições ambientais, como o estilo de vida ativo e o comportamento sedentário, podem afetar os parâmetros relacionados à saúde.

Para além do âmbito desta pesquisa, a interdisciplinaridade parece ser indissociável do tema obesidade, sendo atualmente reconhecida e considerada na perspectiva da saúde pública em iniciativas mundiais, como a chamada para o *Global Action Plan on Obesity* da OMS (WHO, 2022a). Esta chamada propôs a discussão de ações em diversas áreas para reverter o cenário epidêmico global da obesidade. Sendo assim, são consideradas questões estruturais no ambiente moderno obesogênico, os sistemas alimentares, a popularização de jogos *online*, o comportamento sedentário, o marketing digital, até iniciativas educacionais para a saúde, incluindo treinamento de equipes profissionais.

## 5 SUPORTE PSICOLÓGICO

Durante o andamento da pesquisa, mais especificamente a partir da segunda semana de intervenção, foi necessário dedicar atenção à saúde mental dos participantes. Mediante a desistência de vários participantes por motivos de ordem emocional, a continuidade da pesquisa ficou comprometida diante do risco de uma elevada taxa de abandono. Sendo assim, e a pedido dos próprios indivíduos, providenciou-se o suporte psicológico com apoio de profissionais voluntárias formadas na área de psicologia. As psicólogas disponibilizaram atendimentos individuais, em grupo, presenciais e *online*, atuando no aspecto comportamental subjacente às questões de compulsão alimentar e mecanismos de autossabotagem.

O acompanhamento dos indivíduos portadores de obesidade permitiu observar a grande vulnerabilidade emocional que acompanha esta enfermidade e que é determinante para o sucesso do tratamento. Outro aspecto constantemente mencionado pelos participantes e que ficou evidente no acompanhamento deles, foi o estigma social da obesidade, presente na sociedade e, inclusive, entre profissionais da atenção básica à saúde.

Diversos relatos destacaram o descaso no tratamento da pessoa com obesidade, atitudes desrespeitosas, humilhantes e ofensivas com expressões pejorativas, que denotam o preconceito em relação aos que sofrem com obesidade. Tais atitudes, na opinião dos participantes, foram responsáveis, em parte, pela desmotivação com tratamentos ao longo da vida e por episódios de isolamento social.

Embora nem todos os participantes tenham realizado as sessões terapêuticas com regularidade, o serviço tornou-se um suporte disponível para os momentos mais críticos. Por este motivo, não foram coletados dados quantitativos em relação aos benefícios deste atendimento, mas relatos muito positivos foram registrados.

## 6 MATERIAIS E MÉTODOS

### 6.1 Modelo e local de pesquisa

Esta pesquisa epidemiológica tem caráter quantitativo e quase-experimental e delineamento longitudinal, de acordo com Thomas, Nelson e Silverman (2012). Os procedimentos da pesquisa ocorreram em diferentes locais, conforme a necessidade de equipamentos e infraestrutura específicos.

As avaliações previstas na coleta de dados ocorreram nas dependências da Univille. As avaliações antropométricas, de composição corporal, aferição da pressão arterial, aplicação de questionários e coleta de sangue ocorreram no Labiomec e na Academia. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) foi realizado no Ginásio de Esportes.

Quanto ao programa de HIIT, as sessões foram realizadas em três locais diferentes para facilitar o acesso dos participantes da pesquisa. Os locais que aceitaram disponibilizar seus espaços, mediante autorização prévia, foram a Universidade do Estado de Santa Catarina - Udesc, o Estúdio de Lutas Felipe Faucz, e o Centro de Artes e Esportes Unificados Aventureiro (CEU do Aventureiro) da Prefeitura Municipal de Joinville.

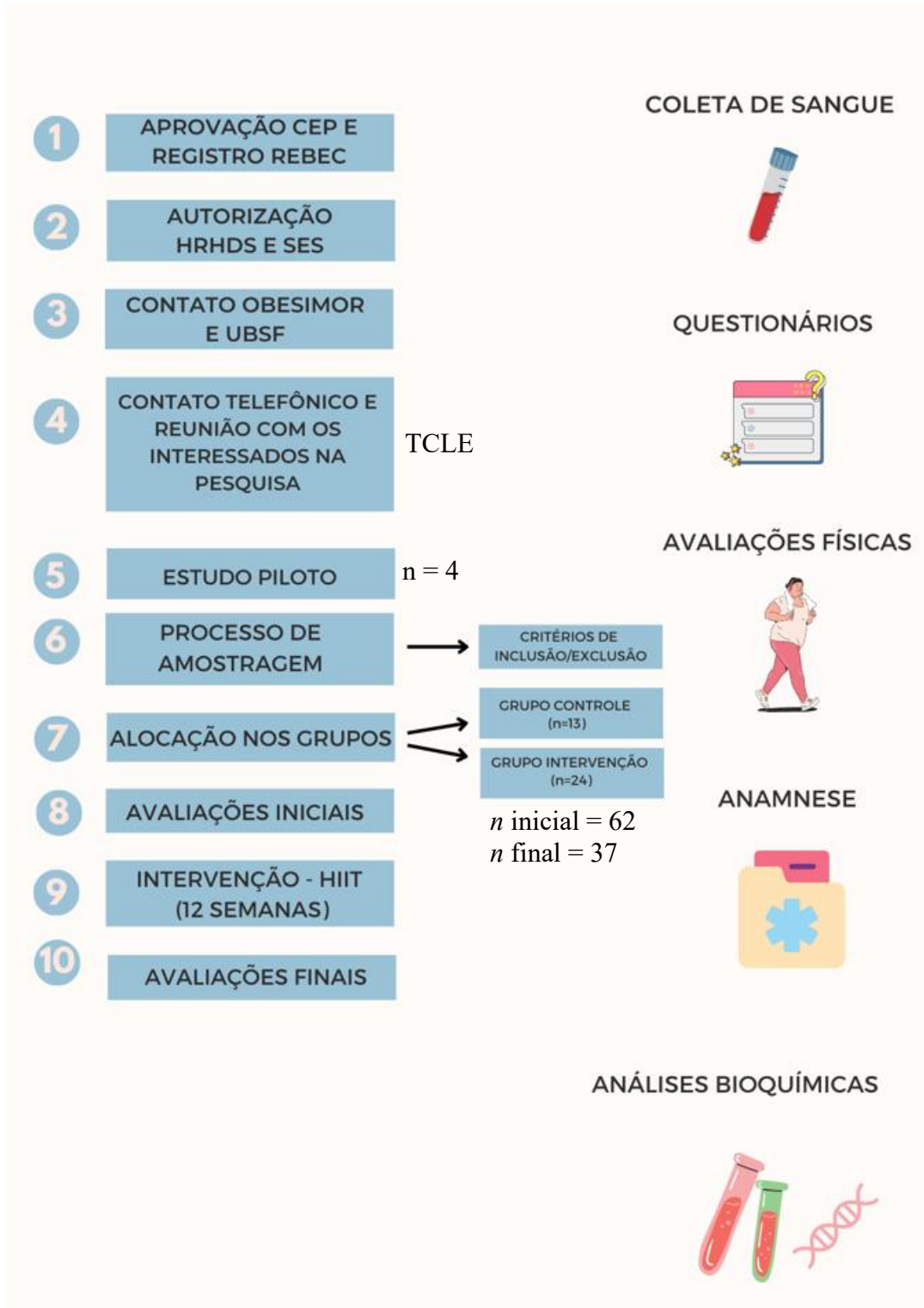
As análises dos parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes e glicemia foram realizados no Laboratório de Práticas Farmacêuticas da Univille e, os marcadores inflamatórios, no Laboratório de Análises Clínicas da Univille.

### 6.2 Desenho do estudo

Neste tópico, são apresentadas todas as etapas e procedimentos deste estudo. Além do período de intervenção com HIIT, foram realizadas diversas avaliações e testes antes e após 12 semanas, em ambos os grupos (GI e GC). As etapas e procedimentos estão ilustrados na Figura 4.



**Figura 4 - Fluxograma do estudo**



### 6.3 População e procedimento amostral

#### 6.3.1 População de estudo

A população do presente estudo compreendeu os pacientes com obesidade grave, de ambos os sexos, atendidos pelo Programa Ambulatorial Obesimor do Hospital Hans Dieter Schmidt - HRHDS (pré-operatórios) e pelas Unidades de Saúde da Família - UBSFs, da cidade de Joinville/SC.

O Programa Obesimor iniciou em 2002 e acontece no HRHDS, que recebeu o credenciamento para a cirurgia bariátrica em 2007. O programa abrange moradores de Joinville e de cidades vizinhas, e tem como objetivo o atendimento multidisciplinar (enfermeiros, médicos, nutricionistas, fisioterapeuta, psicólogo e terapeuta ocupacional), dos portadores de obesidade grave e elegíveis à cirurgia bariátrica, a fim de conscientizá-los e auxiliá-los durante as etapas do tratamento, cujo foco é a redução da massa corporal e das morbidades associadas.

O requisito para participação no programa é ter  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ , ou  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  com pelo menos uma comorbidade e, para a realização da cirurgia, o critério é a redução de pelo menos 10% da massa corporal. Além disso, o programa exige que o paciente venha encaminhado pelas UBSFs após passar por dois anos de acompanhamento por profissionais da saúde.

#### 6.3.2 Procedimento amostral

O processo de seleção amostral aconteceu entre março e abril de 2022. Participaram deste estudo os pacientes com obesidade grave, provenientes das UBSFs e do Programa Obesimor, que aceitaram participar da pesquisa e atenderam aos critérios de inclusão (item 4.4). Sendo assim, inicialmente, 62 pessoas foram selecionadas para participar do estudo, distribuídas igualmente nos grupos GC e GI.

No entanto, devido à perda amostral ao longo do estudo, no GC ( $n = 18$ ) e no GI ( $n = 7$ ), a pesquisa foi realizada com um total de 37 participantes, os quais foram alocados por conveniência em dois grupos, da seguinte forma: Grupo Intervenção - GI, composto por 24 participantes que realizaram as avaliações previstas e o programa de 12 semanas de HIIT; e

Grupo Controle - GC, formado por 13 participantes que realizaram as avaliações, mas não fizeram nenhuma atividade física.

O tamanho amostral foi calculado, *a priori*, utilizando-se o software G\*Power, com teste t para amostras independentes. Foram atribuídos poder de 0,90,  $\alpha$  de 0,05 e tamanho do efeito ( $f$ ) igual a 0,5. Com base nesses critérios, o tamanho mínimo da amostra calculada foi de 36 indivíduos em cada grupo.

#### 6.4 Critérios de inclusão e exclusão

Participaram do presente estudo os indivíduos que, além de serem pacientes com obesidade grave provenientes das UBSFs e do Programa Obesimor, atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (a) idade entre 20 e 55 anos; (b) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) devidamente assinado (Apêndice A), atendendo à Resolução CNS 466/12; (c) não participar de outras atividades que interfiram nos resultados da pesquisa, como prática esportiva ou exercício regular, dieta ou outros tipos de tratamento para emagrecimento; (d) não apresentar desordens clínicas não tratadas ou mal controladas e que possam interferir nas variáveis do estudo, como a alteração nos níveis dos hormônios TSH e T4 livre, mesmo sob uso de medicamentos; (e) não apresentar desordens clínicas não tratadas ou mal controladas, como hipertensão arterial, cardiopatias ou outra enfermidade que possa oferecer risco ao participante mediante a prática de exercícios de alta intensidade; (f) não ter realizado a cirurgia bariátrica.

Foram excluídos das análises os participantes que se enquadraram nas seguintes condições: (a) qualquer intercorrência clínica durante a intervenção que influencie as variáveis analisadas neste estudo ou que impossibilite o participante de continuar a intervenção e/ou as avaliações, incluindo alterações ortopédicas ou distúrbios algícos; (b) frequência no programa de HIIT inferior a 70% ou ausência de alguma avaliação realizada no estudo; (c) uso de hipoglicemiantes ou de medicamentos que alterem o apetite, como os anorexígenos; (d) estar na menopausa, conforme critérios médicos.

## 6.5 Estudo piloto

Após a aprovação do Comitê de Ética da Univille, o estudo piloto foi realizado nas dependências da Udesc, mediante autorização da direção administrativa, no período de 10 de novembro até 16 de dezembro de 2021. Sendo assim, quatro participantes com as mesmas características da amostra foram submetidos ao programa de HIIT, que teve a duração de seis semanas e frequência de três sessões semanais. A duração e a intensidade das sessões, o protocolo utilizado e a seleção dos exercícios foram iguais ao que foi aplicado no programa de HIIT durante o estudo, conforme descrito no item 6.7.

Com o estudo piloto, foi possível averiguar a exequibilidade do HIIT, no sentido de atender ao critério de alta intensidade e de ser factível pelos participantes. Além disso, permitiu verificar o comportamento dos participantes diante do protocolo de alta intensidade, isto é, sua motivação, adesão e capacidade de realizar as rotinas de exercícios propostos.

A partir do que foi observado no estudo piloto, optou-se por adicionar duas semanas de adaptação ao programa de exercícios, com a finalidade de ensinar a execução correta dos exercícios, a postura e a respiração adequada durante o esforço, bem como para familiarizá-los com a nova rotina de exercícios semanais.

As observações feitas nesta fase do estudo confirmaram que o protocolo de exercício proposto foi efetivo quanto à intensidade e à exequibilidade dos exercícios, bem como capaz de motivar os participantes a aderirem ao programa de treinamento. Ainda, observou-se por meio dos relatos, que a motivação despertada nos participantes esteve relacionada ao fato de se sentirem à vontade num ambiente compartilhado por outras pessoas com o mesmo problema, permitindo o incentivo mútuo, trocando ideias e experiências sobre sua trajetória de vida em busca do emagrecimento.

## 6.6 Instrumentos e procedimentos da pesquisa

Neste tópico, são apresentados os instrumentos utilizados e todos os procedimentos realizados durante a execução desta pesquisa.

### 6.6.1 Procedimentos iniciais

A presente pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Univille e do HRHDS mediante o parecer nº 4.593.743 em 16/3/2021 (Anexo C), e pela Secretaria Municipal de Saúde (SES) de Joinville (Anexo D). Este estudo também foi inscrito no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC (RBR-9nd7py4) (Anexo E), e recebeu financiamento da FAPESC por meio do Edital nº 16/2020 PROGRAMA PESQUISA PARA O SUS: Gestão Compartilhada em Saúde - PPSUS, sob o Termo de Outorga nº 2021TR000537. Além disso, a pesquisadora responsável é bolsista parcial da Capes.

Diante da pandemia de COVID-19, todos os cuidados necessários foram tomados durante a execução da pesquisa, de modo a garantir a proteção dos participantes, considerando as orientações da OMS e órgãos de saúde. Inicialmente, obteve-se autorização do HRHDS para incluir os pacientes do Programa Obesimor no estudo, e para viabilizar o acesso da pesquisadora ao Ambulatório do Obesimor e aos dados dos prontuários médicos.

Após aprovação ética, deu-se início à operacionalização da pesquisa realizando-se vários contatos por telefone e visitas ao Ambulatório do Obesimor para convidar os pacientes a participar da pesquisa. Nesta etapa, os prontuários médicos do Programa Obesimor foram acessados pessoalmente no Departamento de Ensino e Pesquisa (DEP) do HRHDS, para identificar os pacientes residentes em Joinville e os que atendiam, inicialmente, aos critérios de elegibilidade da pesquisa.

Em março de 2022, com o reinício das atividades do programa, foi realizada reunião com alguns participantes interessados a fim de esclarecer os objetivos e etapas da pesquisa, e obter a assinatura TCLE. Também foram realizadas conversas com a enfermeira-chefe, a fisioterapeuta e a nutricionista do programa para obter informações sobre as etapas de tratamento às quais eram submetidos os pacientes.

O mesmo ocorreu em relação às UBSFs, que também foram convidadas a participar do estudo via contato telefônico e pessoalmente. Dentre algumas unidades selecionadas, pela conveniência da proximidade com os locais de execução do programa de HIIT, somente três concordaram em participar do estudo: UBSF Aventureiro; UBSF Jardim Sofia; e UBSF Floresta. As coordenadorias destas unidades auxiliaram encaminhando os pacientes elegíveis e interessados em participar do estudo.

Após contato telefônico com os interessados, organizou-se uma reunião nas UBSFs, para explicações sobre a pesquisa, assinatura do TCLE, e para conhecer os procedimentos relativos ao tratamento multidisciplinar oferecido. Neste sentido, observou-se que, tanto os participantes das UBSFs quanto do Programa Obesimor, recebiam orientações nutricionais.

Ao iniciar a pesquisa, os participantes também assinaram um termo de autorização para o uso de imagem (Apêndice B), para fins exclusivos de divulgação científica.

Os documentos relativos à presente pesquisa ficarão em posse da pesquisadora responsável, em sua residência, durante o prazo de cinco anos. Ficarão protegidos e preservados dentro de princípios éticos e de sigilo a eles cabíveis e, após este período, serão incinerados.

#### 6.6.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi organizada de modo que cada participante realizou duas visitas à Univille, sendo uma em cada fase da pesquisa (antes e após 12 semanas). As avaliações iniciais e finais (re-teste), respectivamente, ocorreram no mês de Maio e Setembro/2022 para o Grupo Intervenção (GI), e no período de Abril a Junho, e de Julho a Setembro/2022 para o Grupo Controle (GC).

No início e após 12 semanas, as avaliações foram realizadas, iniciando com a análise de composição corporal, medidas de pressão arterial, frequência cardíaca de repouso, coleta de sangue e avaliações antropométricas. Por último, procedeu-se à aplicação dos questionários, anamnese, e execução do teste de caminhada de 6 minutos (TC6).

Ao final da pesquisa, após o término do programa de exercícios, as avaliações do GI foram realizadas no período entre 48h e 72h após a última sessão de HIIT, de modo a evitar a influência do efeito agudo do exercício. Os participantes do GC, por sua vez, foram reavaliados no prazo de três dias após o término do período de 12 semanas.

As avaliações descritas foram realizadas pelos mesmos avaliadores, experientes na medida ou previamente treinados. Anteriormente às avaliações, os participantes receberam orientações sobre todos os procedimentos realizados. Todas as medidas foram registradas em formulários apropriados, e os modelos são apresentados no Apêndice C.

### 6.6.2.1 Avaliações clínicas

A avaliação clínica dos participantes compreendeu a realização de uma anamnese e das medidas de pressão arterial e frequência cardíaca de repouso. A anamnese foi feita por meio de um formulário *online*, aplicado pelo avaliador, com a finalidade de obter informações sobre a saúde geral dos participantes, aplicar os critérios de inclusão e exclusão, bem como identificar possíveis variáveis intervenientes no estudo. Sendo assim, o formulário envolveu perguntas sobre medicamentos em uso, hábito de tabagismo, prática de atividade física, tempo de vida com obesidade, menopausa, e presença de comorbidades ou distúrbios álgicos/ortopédicos.

A mensuração das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de repouso foi feita com o avaliado sentado e após repouso de pelo menos 10 minutos, e os procedimentos para aferição seguiram as recomendações da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2016). Os instrumentos utilizados foram o esfigmomanômetro aneróide (marca Premium), braçadeira apropriada para portadores de obesidade e estetoscópio profissional da marca Littmann (modelo Classic III).

A aferição da PAS/PAD de repouso, nesta pesquisa, teve o intuito de caracterizar o nível de pressão arterial dos avaliados no início da pesquisa e detectar eventuais medidas hipertensivas que pudessem indicar hipertensão arterial mal controlada. A mensuração desta variável também foi necessária previamente ao teste de caminhada de 6 minutos (TC6), de forma a assegurar que os participantes estariam em condições de realizar o esforço físico.

A medida de frequência cardíaca de repouso também foi realizada com o indivíduo na posição sentada e após repouso mínimo de 10 minutos, obtida por meio da palpação do pulso radial.

### 6.6.2.2 Avaliação antropométrica e de composição corporal

As medidas antropométricas foram obtidas conforme descritas no *Anthropometric Standardization Reference Manual* (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988).

A estatura foi mensurada em centímetros (cm), utilizando-se um estadiômetro fixado à parede (resolução de 0,1 cm). O indivíduo permaneceu em posição ortostática, cabeça no plano horizontal de *Frankfort*, pés descalços e unidos, superfícies posteriores do calcânhar, cinturas pélvica e escapular e região occipital em contato com o equipamento de medida, sem uso de bonés ou gorros e com os cabelos soltos. A medida foi feita após inspiração máxima.

A massa corporal foi aferida em quilogramas (kg), por meio de balança digital da marca Tanita (capacidade máxima de 150 kg e resolução de 100 gramas), devidamente calibrada. Durante a medida, o avaliado permaneceu em pé, descalço e vestindo roupas leves, posicionado no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo, sem objetos nos bolsos. A partir destes dados, foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), expresso em  $\text{kg/m}^2$ , por meio da fórmula:  $\text{IMC} = \text{Massa Corporal}/\text{Estatura}$ ).

A classificação do grau de obesidade dos participantes foi feita com base nos pontos de corte propostos pela OMS ( $\text{IMC} = 35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$  para obesidade classe II; e  $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$  para obesidade classe III) (WHO, 2022a), sendo ambos considerados como obesidade grave pela Federação Mundial de Obesidade (WORLD OBESITY FEDERATION et al., 2022).

A medida da circunferência abdominal (em centímetros) foi obtida conforme proposto por (PETROSKI, 2011), por meio de fita antropométrica flexível e inextensível (resolução de 0,1 cm) aplicada sobre a pele no maior perímetro abdominal entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca, paralelamente ao solo e após uma expiração normal. O avaliado permaneceu em postura e com o abdome relaxado, os braços ao longo do corpo e os pés unidos. A medida foi coletada três vezes, sendo considerado o valor médio para as análises.

A composição corporal foi analisada pelo método de eletrobioimpedância, utilizando-se um analisador tetrapolar (marca Biodynamics, modelo 310e) e eletrodos da marca ConMed (modelo Heartbeat). Por meio dessa análise, obtiveram-se estimativas da quantidade de água corporal, taxa metabólica basal (TMB) e as proporções de massa magra e massa gorda. Alguns procedimentos prévios à avaliação foram considerados com base em Heyward (2013), de forma a garantir a qualidade dos resultados: (a) não ingerir diuréticos antes da avaliação; (b) manter-se em jejum de alimentos e líquidos por, no mínimo, quatro horas; (c) não consumir bebidas alcoólicas 48h antes do exame; (d) abster-se da prática de exercício físico intenso ou moderada nas 12h que antecedem o teste; (e) urinar e evacuar até 30 minutos antes do teste; (f) manter-se em repouso por, pelo menos, 8-10 minutos; e (g) adiar o teste em caso de período menstrual ou visível retenção de líquidos.

Os procedimentos realizados durante a execução do teste também foram de acordo com as recomendações de Heyward (2013):

- a) Eletrodos posicionados no lado direito do corpo, com o avaliado em decúbito dorsal sobre superfície não condutiva, em sala com temperatura ambiente normal ( $\sim 25^\circ$ );
- b) Pele higienizada com álcool, nos locais de posicionamento dos eletrodos;



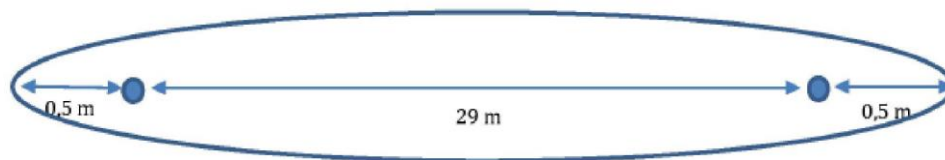
- c) Eletrodos proximais (sensoriais) colocados sobre os seguintes pontos anatômicos: (a) superfície dorsal do punho, com a borda superior do eletrodo alinhada à cabeça da ulna; (b) superfície dorsal do tornozelo, com a borda superior do eletrodo alinhada aos maléolos medial e lateral.
- d) Eletrodos distais (fonte) posicionados na base das articulações metacarpofalângica da mão e metatarsofalângica do pé. Manter distância mínima de 5 cm entre os eletrodos proximais e distais.
- e) Conexão correta dos fios de derivação aos eletrodos: ligar os fios vermelhos ao punho e ao tornozelo, e os eletrodos pretos, à mão e ao pé.
- f) Manter as pernas e os braços do avaliado afastados (aproximadamente 30-45° do tronco), sem contato entre os braços e o tronco, ou entre as coxas, de modo a evitar um curto-circuito no caminho elétrico, o que pode afetar o valor da impedância (Z).

#### 6.6.2.3 Avaliação da capacidade funcional

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) foi realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas pela ATS (2002), com o intuito de avaliar a capacidade funcional dos participantes e observar o comportamento da pressão arterial e da frequência cardíaca durante e após o esforço. O TC6 foi executado em corredor plano de 30 metros de comprimento (Figura 5), mediante a utilização dos seguintes equipamentos: cronômetro; trena; monitores de frequência cardíaca (marca Polar, modelo Verity Sense); e escala CR10 de Borg para avaliação da percepção subjetiva de esforço, proposta por Borg e adaptada por Foster et al. (2001) (Anexo F).

Antes do teste, os participantes foram esclarecidos quanto ao correto uso da escala de Borg, a fim de minimizar o viés de compreensão. Durante o teste, os participantes foram incentivados a caminhar o mais rápido possível em todo o percurso, e orientados sobre a permissão de interromper o teste a qualquer momento, na presença de sintomas como dores em membros inferiores, taquicardia ou qualquer desconforto.

A frequência cardíaca foi registrada no início, no terceiro minuto, ao final do teste, e após dois minutos de recuperação. A percepção subjetiva de esforço foi anotada no terceiro minuto e ao final do teste. A pressão arterial foi aferida antes, ao final do teste, e após dois minutos de recuperação. Ao final do teste, foi registrada também a distância percorrida em metros.

**Figura 5** – Trajeto percorrido no TC6

#### 6.6.2.4 Avaliação do nível de atividade física e do comportamento sedentário

O nível de atividade física habitual foi analisado de forma subjetiva por meio da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), desenvolvido e validado para populações entre 18 e 65 anos de idade, nas versões longa e curta, em comparação à acelerometria, considerado um método de referência para avaliação objetiva do nível de atividade física (CRAIG et al., 2003).

De acordo com Matsudo et al. (2001), que confirmaram a validade e reprodutibilidade de ambas as versões do IPAQ para a população brasileira, este questionário apresenta precisão confiável, fácil aplicação e baixo custo, sendo que a sua versão curta (Anexo G) é recomendada por não ser cansativa e repetitiva como a forma longa e, portanto, mais bem aceita entre os avaliados.

Nesta pesquisa, o IPAQ foi aplicado por um avaliador, que registrou as atividades físicas realizadas (minutos por semana), considerando a última semana ou uma semana habitual, e de acordo com as seguintes dimensões: atividades no trabalho; em casa; como meio de transporte; e no lazer. O comportamento sedentário também foi avaliado por este instrumento, registrando-se o tempo total sentado na semana, em minutos (um dia de semana + um dia do final de semana).

Com base nos critérios de classificação propostos por Matsudo et al. (2001), os participantes foram classificados quanto ao seu nível de atividade física, conforme as seguintes categorias: muito ativo; ativo; irregularmente ativo A; irregularmente ativo B; e sedentário (Anexo H).

#### 6.6.2.5 Avaliação do nível socioeconômico

O nível socioeconômico foi identificado pelo Critério de Classificação Econômica Brasil (Critério Brasil), desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (Anexo I) com o objetivo de categorizar a população em termos de classes econômicas. A partir do escore obtido com o somatório dos pontos de cada resposta, foi identificada a classe econômica dos participantes dentre os seis estratos existentes, os quais correspondem a determinada renda mensal média familiar: A = R\$ 23.345,11; B1 = R\$ 10.386,52; B2 = R\$ 5.363,19; C1 = R\$ 2.965,69; C2 = R\$ 1.691,44; D-E = R\$ 708,19 (ABEP, 2021). Devido ao baixo número de representantes em alguns estratos, as classes foram agrupadas para fins de análise, considerando-se: classe A; classe B (estratos B1 e B2); e classe C (estratos C1 e C2). Nenhum participante foi identificado nas classes D e E.

#### 6.6.2.6 Avaliação dos hábitos alimentares

Os hábitos alimentares dos participantes deste estudo foram analisados pelo Questionário de Frequência Alimentar (QFA), a fim de comparar os grupos GC e GI quanto ao consumo de determinados grupos alimentares, no início e ao final da pesquisa. O QFA foi elaborado e aplicado por uma nutricionista por meio de formulário eletrônico (Apêndice D). A utilização do QFA é recomendada na literatura científica como ferramenta útil na identificação do padrão de consumo alimentar (SLATER et al., 2003).

Para fins de análise, os grupos alimentares foram agrupados nas seguintes categorias: carboidratos; frutas/vegetais; proteínas (proteína animal e vegetal); lácteos; gorduras insaturadas; gorduras saturadas; pré/pró-bióticos; e álcool. Os participantes responderam o QFA conforme a sua frequência semanal habitual de consumo dos grupos alimentares: nenhuma vez; 1-3 vezes; 4-6 vezes; e 7 ou mais vezes.

Durante todo o período da pesquisa, os participantes foram orientados a manter sua alimentação habitual, porém, receberam orientações sobre alimentação saudável por meio de palestras mensais (total de quatro palestras) e informações nos grupos de *whats app*, com fins educativos. As palestras educativas tiveram o intuito de igualar o nível de conhecimento dos participantes sobre alimentação saudável, pelo fato de que alguns não recebiam essas orientações nas UBSFs.

#### 6.6.2.7 Avaliação do nível de estresse percebido

Para a determinação do nível de estresse percebido foi utilizada a Escala de Estresse Percebido ou PSS-10 (do inglês, *Perceived Stress Scale*) proposta por Cohen, Kamarck e Mermelstein (1983) (Anexo J). De acordo com Reis, Hino e Rodriguez-Añez (2010), que traduziram e validaram essa escala para a população brasileira, ela foi proposta como alternativa mais abrangente, não limitada a grupos e situações específicas, permitindo uma medida global de estresse.

Originalmente, ela foi elaborada com 14 itens a fim de avaliar a percepção de situações estressantes ao longo do último mês, permitindo ao respondente identificar a frequência de seus sentimentos e pensamentos em uma escala Likert de cinco pontos (nunca, quase nunca, às vezes, regularmente e sempre). No entanto, posteriormente, os criadores da PSS-14 sugeriram o uso de sua versão com 10 itens (PSS-10), por ser mais curta e por apresentar melhor qualidade psicométrica do que a versão original. Além disso, a versão PSS-10 validada para brasileiros demonstrou índices de validade e reprodutibilidade adequados, sendo recomendada para o uso em pesquisas sobre estresse com a população adulta (REIS; HINO; RODRIGUEZ-AÑEZ, 2010).

#### 6.6.2.8 Análises bioquímicas

Para as análises bioquímicas, foram coletados 5 mL de sangue total no período da manhã e após 8-10 horas de jejum, por meio de punção venosa periférica na fossa cubital. A fim de facilitar a coleta e reduzir o desconforto dos participantes, utilizou-se o sistema à vácuo (Vacutainer®) para a coleta de sangue, além de *scalps* para os indivíduos com rede venosa de difícil acesso.

Destaca-se que, em todas as etapas das análises bioquímicas, os técnicos responsáveis pelas análises foram cegados quanto ao conhecimento dos participantes do GC e do GI.

##### 6.6.2.8.1 Análise dos parâmetros de estresse oxidativo e da atividade enzimática

A partir das amostras de sangue total, acondicionadas em tubos de ensaio contendo heparina, os eritrócitos e o plasma foram separados. O sangue total foi centrifugado a 1.000 x g, e o plasma foi removido e congelado para posterior determinação dos parâmetros de estresse

oxidativo (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, conteúdo total de sulfidrilas e de proteínas carboniladas). Os eritrócitos foram lavados três vezes com solução salina gelada (0,153 mmol/L cloreto de sódio). Os lisados foram preparados pela adição de 1 mL de água destilada para 100  $\mu$ L de eritrócitos lavados e congelados para posterior determinação da atividade das enzimas antioxidantes.

Os eritrócitos foram congelados e descongelados três vezes e centrifugados a 13.500  $\times$  g por 10min. O sobrenadante foi diluído para conter aproximadamente 0,5 mg/mL de proteína. Em seguida, as amostras foram utilizadas para determinar a atividade das enzimas antioxidantes.

Para a análise dos parâmetros de estresse oxidativo foram mensuradas as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), o conteúdo total de proteínas carboniladas e o conteúdo total de sulfidrilas, no plasma. Também foi avaliada a atividade de enzimas antioxidantes, como a catalase, a glutathione peroxidase e a superóxido dismutase, em eritrócitos.

#### a) Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), determinado pelo método de Ohkawa, Ohishi e Yagi (1979), é comumente usado como índice de dano a lipídeos e mede o malondialdeído (MDA), um produto da lipoperoxidação causado principalmente pelo radical livre hidroxil (OH $\bullet$ ). Inicialmente, o plasma foi misturado com ácido tricloroacético (20%) e ácido tiobarbitúrico (0,8%), e aquecido em banho de água fervente durante 60 minutos. Uma curva de calibração foi obtida utilizando-se 1,1,3,3-tetrametoxipropano como precursor de MDA e cada ponto da curva foi submetido ao mesmo tratamento que o dos sobrenadantes. O TBA-RS foi determinado espectrofotometricamente a 535 nm, e os resultados foram expressos em nanomoles (nmol) de malondialdeído por miligramas (mg) de proteína.

#### b) Conteúdo total de proteínas carboniladas

A carbonilação das proteínas, indicador de dano proteico, foi determinada de acordo com o método descrito por Reznick e Packer (1994), o qual se baseia na reação de carbonilação de proteínas com dinitrofenilhidrazina formando dinitrofenilhidrazona, um composto amarelo que foi medido espectrofotometricamente a 370 nm. Resumidamente, 200

$\mu\text{L}$  de plasma foi adicionado ao tubo de ensaio contendo 400  $\mu\text{L}$  de dinitrofenilhidrazina 10 mM (preparado em HCl 2 M), sendo mantido no escuro durante uma hora e agitado em vórtex a cada 15min.

Em seguida, 500  $\mu\text{L}$  de ácido tricloroacético a 20% foi adicionado a cada tubo. A mistura foi agitada em vórtex e centrifugada a 14.000 rpm durante três minutos, descartando-se o sobrenadante obtido. O sedimento foi lavado com 1 mL de etanol: acetato de etila (1: 1, v / v), agitado em vórtex e centrifugado a 14000 rpm durante três minutos. O sobrenadante foi rejeitado e o sedimento ressuspensão em 600  $\mu\text{L}$  de guanidina 6M (preparado em solução de fosfato de potássio 20 mM pH 2,3). A amostra foi submetida à vórtex e incubada a 60°C durante 15 minutos. Depois disso, foi centrifugada a 14.000 rpm durante três minutos e o sobrenadante foi usado para a medida da absorvância, a 370 nm. Os resultados foram registrados como conteúdo total de proteínas carboniladas ou carbonilas (nmol/mg de proteína).

#### c) Conteúdo total de sulfidrilas

Outro marcador de dano proteico, o conteúdo total de sulfidrilas foi determinado de acordo com o método descrito por Aksenov e Markesbery (2001), o qual se baseia na redução do ácido ditionitrobenzóico (DTNB) por tióis, gerando um derivado amarelo (TNB) que é mensurado espectrofotometricamente em 412 nm. De forma resumida, 50 $\mu\text{L}$  de homogeneizado foi adicionado a 1 ml de tampão PBS pH 7,4 contendo EDTA 1 mM. A reação foi iniciada pela adição de 30  $\mu\text{l}$  de DTNB 10,0 mM e incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente e em local escuro. Os resultados foram expressos em nanomoles de TNB (ácido tionitrobenzoico) por miligrama de proteína (nmolTNB/mg de proteína).

#### d) Catalase

A atividade da enzima catalase (CAT) foi determinada pelo método de Aebi (1984), que se baseia no desaparecimento de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . O meio para esta reação foi feito com 20 mM de  $\text{H}_2\text{O}_2$  e 10 mM de tampão fosfato de potássio pH 7,0. Utilizou-se 25  $\mu\text{L}$  de amostra e 600  $\mu\text{L}$  do tampão específico. A determinação da atividade enzimática foi feita em espectrofotômetro em comprimento de onda de 240 nm, onde a absorvância foi registrada a cada 10s durante

1min40s. Uma unidade de CAT é definida como 1  $\mu\text{mol}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  consumido por minuto e a atividade específica foi calculada como unidades de CAT/mg de proteína.

#### e) Glutathione peroxidase

A atividade enzimática da glutathione peroxidase (GSH-Px) foi examinada pelo método de Wendel (1981) com algumas modificações. O tert-butil-hidroperóxido foi utilizado como substrato da reação. O meio de reação foi preparado com 2 mM de GSH, 0,15 U/mL de GSH redutase, 0,4 mM de azida, 0,5 mM de tertbutil-hidroperóxido e 0,1 mM de NADPH. A decomposição do NADPH foi monitorada em espectrofotômetro a 340 nm durante 1 minutos e 30 segundos, após adição de 90  $\mu\text{L}$  de amostra no meio contendo 800  $\mu\text{L}$  de tampão, 20  $\mu\text{L}$  de GSH, 30  $\mu\text{L}$  de GSH redutase, 10  $\mu\text{L}$  de azida e 10  $\mu\text{L}$  de NADPH. Decorrido este tempo, foi adicionado 50  $\mu\text{L}$  de tertbutil-hidroperóxido e a absorbância foi registrada durante mais 2 minutos. Uma unidade de GSH-Px é definida como 1  $\mu\text{mol}$  de NADPH consumido por minuto e a atividade específica foi apresentada como unidades de GSH-Px/mg de proteína.

#### f) Superóxido dismutase

A atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) foi investigada pelo método de auto-oxidação do pirogalol, conforme descrito por Marklund (1985). Foram adicionados 15  $\mu\text{L}$  de amostra a 215  $\mu\text{L}$  de uma mistura contendo 50  $\mu\text{M}$  de tampão Tris pH 8,2, 1  $\mu\text{M}$  de EDTA e 30  $\mu\text{M}$  de CAT. A reação foi iniciada ao adicionar 20  $\mu\text{L}$  de pirogalol. A absorbância foi registrada imediatamente a cada 30 segundos durante 3 minutos por espectrofotometria em comprimento de onda de 420 nm. Uma curva de calibração foi realizada com SOD purificada como referência. Uma unidade de SOD é definida como a quantidade de SOD necessária para inibir 50% da auto-oxidação de pirogalol e a atividade específica foi apresentada como unidades de SOD/mg de proteína.

#### 6.6.2.8.2 Avaliação do perfil metabólico

As amostras de sangue foram armazenadas em tubos de soro e mantidas em temperatura ambiente por 15min para ativação do coágulo. Em seguida, foram centrifugadas a 3500 rpm

por 5min, para obtenção do soro. Após esta etapa, as amostras foram mantidas em geladeira para posterior análise do perfil metabólico.

Para as análises do perfil metabólico, foram determinadas as concentrações séricas de glicose e insulina de jejum. As dosagens de glicose foram realizadas pelo teste fotométrico enzimático, utilizando-se o *kit* da Labtest, e as determinações foram realizadas por espectrofotometria. A insulinemia foi analisada pela técnica de quimioluminescência por imunoensaio imunométrico, em equipamento automatizado *Advia Centaur XP Immunoassay System*, da empresa Siemens Healthineers.

Os valores de glicemia e insulinemia foram utilizados para o cálculo da resistência insulínica, de acordo com a fórmula do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR) (MATTHEWS et al., 1985):

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia (mMol)} \times \text{Insulina (uU/mL)} \div 22,5$$

Para o cálculo da sensibilidade à insulina foi utilizado o *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI), a partir da fórmula desenvolvida por Katz et al. (2000):

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(I_0) + \log(G_0)]$$

Onde:  $I_0$  = insulina de jejum

$G_0$  = glicemia de jejum

#### 6.6.2.8.3 Avaliação dos marcadores inflamatórios

As amostras de sangue foram distribuídas em tubos de soro e mantidas sob refrigeração previamente à centrifugação a 5000 rpm por 10min. Em seguida, as amostras foram acondicionadas sob refrigeração a  $-20^\circ\text{C}$  até o momento da análise.

Foram analisados os marcadores pró-inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), a leptina e a resistina, e os marcadores anti-inflamatórios como a interleucina 10 (IL-10), adiponectina e irisina. As dosagens de todas as citocinas circulantes foram realizadas em triplicata, considerando-se o valor médio como resultado.



O soro foi utilizado para mensurar marcadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, pelo método de ELISA (Ensaio Imunoenzimático em Fase Sólida), conforme as especificações do fabricante (R&D Systems – Duo Set®). A densidade óptica foi obtida em leitor de microplaca em 450 e 540 nm.

### 6.7 Programa de HIIT

O programa de exercícios físicos consistiu em treino de HIIT realizado por 12 semanas, em três sessões semanais com duração total média de 22min, utilizando-se exercícios com a sustentação do peso corporal como sobrecarga (Apêndice E). Com isto, teve-se a intenção de testar a eficácia de um programa de exercícios de baixo custo por não requerer o uso de equipamentos ou acessórios. A fim de minimizar o risco de ausências, as sessões de HIIT foram oferecidas quatro vezes por semana, de modo que os participantes pudessem repor alguma sessão perdida.

A intensidade das sessões foi controlada de forma objetiva pelo monitoramento da frequência cardíaca (FC), por meio de frequencímetros (marca Polar, modelo Verity Sense). Concomitantemente, a intensidade também foi monitorada de forma subjetiva pela análise da percepção subjetiva de esforço (PSE), por meio da escala CR10 de Borg modificada por Foster et al. (2001). O cálculo da zona alvo de treinamento levou em consideração a FC máxima com base na idade ( $FC_{máx} = 220 - \text{idade}$ ), de modo que a FC de treino ficasse entre 80% e 95% da  $FC_{máx}$  e a sensação subjetiva de esforço entre “forte” e “muito forte” (PSE 5-7) (ACSM, 2014).

Em relação ao protocolo de HIIT aplicado, as proporções de esforço/recuperação (em minutos) foram progressivas ao longo das semanas, predominando a relação 2:1. A progressão gradativa da intensidade teve o intuito de promover a adaptação fisiológica, dos pontos de vista cardiovascular e musculoesquelético, e tornar o treino mais atrativo do ponto de vista motivacional. Pelos mesmos motivos, optou-se por modificar a rotina de exercícios, iniciando a fase de adaptação com exercícios mais leves e de fácil execução, aumentando o nível de esforço e de complexidade ao longo das semanas.

Dessa forma, a intensidade dos treinos foi inicialmente mais leve e progrediu durante o andamento da intervenção, modificando a cada duas semanas. Em todas as sessões o participante foi incentivado a executar os exercícios na maior velocidade possível (sem prejudicar a execução correta), visando atingir a FC alvo durante as sessões.

Conforme demonstrado no Quadro 1, os treinos foram organizados em ciclos, dispostos por séries de cinco exercícios diferentes. O intervalo de recuperação entre os ciclos foi de um minuto e, entre as séries, variou de 10 a 30 segundos, de forma ativa com movimentação leve.

A parte inicial compreendeu exercícios de alongamento dinâmico e aquecimento articular, visando preparar as estruturas articular e musculoesquelética para o treino.

**Quadro 1** - Estrutura do programa de HIIT

<b>Parte inicial</b>	Aquecimento: 5min					
<b>Parte principal</b>	HIIT					
Semanas	1 e 2	3 e 4	5 e 6	7 e 8	9 e 10	11 e 12
Ciclos	4	5	4	4	5	6
Séries	5	5	5	5	5	5
Relação carga:descanso	1:2	1:1	1:1	2:1	2:1	2:1
Tempo de esforço	20s	20s	30s	40s	30s	20s
Tempo de recuperação	40s	20s	30s	20s	15s	10s
Duração total do HIIT	23min	21min	23min	23min	23min	20min
Intervalo entre ciclos	1min					
<b>Parte final</b>	Volta à calma: 5min					

## 6.8 Percepções e sentimentos vivenciados pelos participantes

Ao final da pesquisa, os participantes que realizaram o HIIT foram questionados sobre a sua experiência no projeto a fim de verificar o impacto da rotina de exercícios em suas vidas, observando-se o contexto vivenciado, o cotidiano presente e as percepções do ambiente na visão do indivíduo pesquisado. Para tal, foi enviado um formulário *online* aos participantes com a seguinte solicitação: “Escreva como você se sentiu durante a pesquisa, o que ela significou para você, se ela modificou o seu dia a dia e de que maneira”.

## 6.9 Tratamento estatístico

### 6.9.1 Análises quantitativas

Inicialmente, foi realizada a análise exploratória dos dados para verificar a distribuição dos dados e identificar possíveis *outliers*. Após observação, os valores discrepantes identificados foram mantidos nas análises, por se tratar de dados inerentes à variabilidade individual dos participantes. Ademais, a sua retirada das análises comprometeria o tamanho amostral do estudo.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados e, as variáveis com distribuição assimétrica, foram submetidas a testes não paramétricos.

Na análise descritiva, as variáveis contínuas foram apresentadas por médias e desvios padrões (média  $\pm$  desvio padrão) para as variáveis paramétricas, e de medianas e intervalos interquartis [mediana (1º quartil – 3º quartil)] para as variáveis não paramétricas. Além disso, foram descritos os valores mínimo e máximo, e o erro padrão. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e percentuais.

Na caracterização dos participantes no *baseline*, os valores médios foram comparados entre os grupos GC e GI por meio da análise de covariância (ANCOVA), com ajustes para idade e gênero. As comparações entre os grupos (GC vs. GI) quanto às proporções de gêneros, classes socioeconômicas e nível de atividade física, foram realizadas por meio do teste exato de Fisher. E para comparar a frequência semanal de consumo dos grupos alimentares entre os grupos GC e GI, no início e ao final da pesquisa, utilizou-se a análise de modelos lineares generalizados com ajustes para idade e gênero.

As comparações entre os grupos (GC vs. GI), quanto aos valores médios verificados no pós-teste, foram realizadas por meio da ANCOVA com *post-hoc* de Bonferroni e ajustes para as variáveis gênero e idade. Procedimentos de *bootstrapping* (1000 re-amostragens; IC95% BCa) foram utilizados para se obter maior confiabilidade dos resultados, corrigir desvios de normalidade da distribuição da amostra e diferenças entre os tamanhos dos grupos (HAUKOOS; LEWIS, 2005).

As mudanças médias dentro de cada grupo (GC e GI), após 12 semanas, foram verificadas pelo teste t pareado (variáveis paramétricas) e o teste de Wilcoxon (variáveis não paramétricas). Em cada grupo, as variações percentuais ( $\Delta\%$ ) observadas após 12 semanas foram calculadas pela equação:

$$\Delta\% = [(\text{valores pós-teste} - \text{valores pré-teste}) / \text{valores pré-teste}] \times 100$$

O tamanho do efeito (ES, *effect size*) foi calculado para comparar a magnitude do efeito dentro dos grupos após 12 semanas (COHEN, 1992), conforme a equação:

$$d = \text{Média}_{\text{final}} - \text{Média}_{\text{inicial}} / S$$

Onde: S = desvio padrão agrupado

A inferência clínica (IC) foi caracterizada de acordo com a magnitude do ES padronizado ( $d$  de Cohen), considerando-se: trivial (T) ( $|0,20|$ ); possivelmente benéfico (PB)/prejudicial (PP) ( $|0,20-0,39|$ ); benéfico (B)/prejudicial (P) ( $|0,40-0,79|$ ); e muito benéfico (MB)/prejudicial (MP) ( $|0,80|$ ) conforme a direção da mudança (HOPKINS, 2007).

A prevalência de responsividade foi obtida de acordo com modelo teórico, considerando-se a magnitude do efeito individual em cada grupo por meio da divisão dos valores delta (valor final - valor inicial) pelo desvio padrão agrupado, calculado pela equação:

$$\sqrt{[(SD^2 + SD_2^2) / 2]}$$

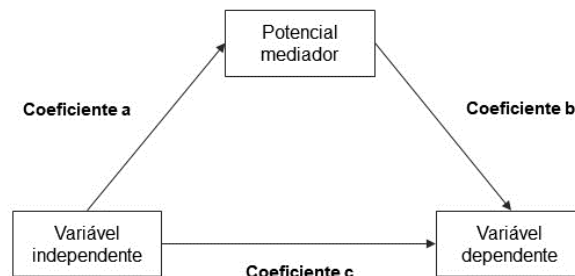
Os pontos de corte utilizados para a classificação da responsividade foram baseados nos valores do tamanho do efeito, ou seja,  $ES \geq 0,20$  ou  $\leq -0,20$ , conforme a direção da mudança. As diferenças estatísticas nas frequências de respondentes e não respondentes, entre os grupos (GC vs. GI), foram analisadas por meio das equações de estimativas generalizadas.

Modelos lineares generalizados também foram utilizados para analisar se o efeito direto do HIIT (variável independente) sobre as variáveis dependentes (HOMA-IR, insulina, leptina, TBA-RS, sulfidrilas, carbonilas, CAT, GSH-Px e SOD) foi afetado pelas variáveis potencialmente mediadoras (IMC, circunferência abdominal, percentual de gordura, massa gorda e massa magra).

Com base neste modelo, e a partir dos coeficientes de regressão não padronizados e da significância entre a variável independente e as dependentes, determinaram-se os seguintes

efeitos: efeito da variável independente sobre o potencial mediador (coeficiente *a*); efeito do potencial mediador sobre a variável dependente (coeficiente *b*); e efeito direto da variável independente sobre a dependente (coeficiente *c*) (Figura 6).

**Figura 6** – Coeficientes (a, b, c) considerados nas análises de mediação



O cálculo do efeito indireto, ou mediado, é feito a partir de estimativas pontuais e intervalos de confiança (IC 95%), considerando-se significativas as estimativas pontuais cujo IC não contém zero. Assim, a mediação pode ser estabelecida pelo critério de haver significância estatística nas seguintes relações: (a) entre a variável independente e as mediadoras; (b) entre a variável independente e as dependentes; e (c) entre as variáveis dependentes e as mediadoras. Entretanto, como este critério não foi atendido no presente estudo, a etapa de análise do efeito mediado não foi realizada.

Todas as análises foram realizadas por meio do *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®) versão 21.0 (IBM Corp, Armonk NY, USA), e o nível de significância adotado foi de  $p < 0,05$ .

### 6.9.2 Análise qualitativa

A análise qualitativa dos dados, referentes às percepções e sentimentos dos indivíduos sobre a pesquisa, foi realizada conforme as etapas sugeridas por Bardin (2016) para análise de conteúdo: (a) organização da análise; (b) codificação; (c) categorização; e (d) tratamento dos resultados. Na etapa de organização da análise, foi conduzida uma pré análise a partir da leitura

flutuante do conteúdo para familiarização da pesquisadora com o material e escolha dos relatos dos participantes. Na segunda etapa, de codificação, foi realizado o recorte do material para transformação dos dados brutos do texto. Na etapa de categorização, as ideias foram reconhecidas, diferenciadas e classificadas, de forma a organizá-las em grupos ou categorias.

Desta forma, foram identificadas as seguintes categorias: efeitos sobre aspectos físicos; fatores motivacionais; e impacto emocional. Para fins de análise, estas categorias foram agrupadas num tópico sobre as percepções e sentimentos dos avaliados. Por fim, a última etapa consistiu no tratamento dos resultados, realizando-se a inferência e a interpretação com base em referencial teórico.

Cabe destacar que, a partir da etapa de codificação, foi utilizado o *software* IRaMuTeQ (*Laboratoire LERASS*, versão 0.7 alpha 2).

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Características dos participantes

Após aplicar os critérios de exclusão, a amostra final compreendeu 37 participantes entre 20 e 54 anos de idade, sendo 13 do grupo controle (idade/32,2±1,8 anos; IMC/41,6±1,4 kg/m<sup>2</sup>) e 24 do grupo intervenção (idade/35,9±1,9 anos; IMC/39,2±1,2 kg/m<sup>2</sup>). A taxa de adesão ao programa de HIIT ficou entre 70% e 100%, atendendo ao critério pré-estabelecido. O critério da intensidade do esforço também foi atendido, sendo que todos os participantes atingiram a zona alvo prevista (80 a 95% FC<sub>máx</sub>) e a percepção subjetiva de esforço (PSE 5 a 7) durante as sessões.

Inicialmente, a comparação entre os grupos controle e intervenção (GC vs. GI), respectivamente, demonstrou semelhanças nas proporções de homens [16,7% (n=1) vs. 83,3% (n = 5)] e de mulheres [38,7% (n = 12) vs. 61,3% (n = 19)] (F=1,043, p=0,296;  $\chi^2=1,072$ ; p=0,301) em cada grupo. De modo semelhante, os grupos não diferiram em relação às classes socioeconômicas, considerando que as proporções de indivíduos nas classes A, B e C, respectivamente, foram semelhantes no GC [n=0; n= 9 (69,2%); n=4 (30,8%)] e no GI [n=4 (16,7%); n=11 (45,8%); n=9 (37,5%)] (F=2,726, p=0,293;  $\chi^2=3,129$ ; p=0,263).

Na avaliação do nível de atividade física, um participante do GC não respondeu ao questionário (n=12). A análise das proporções de indivíduos muito ativos, ativos, irregularmente ativos A, irregularmente ativos B e sedentários, respectivamente, demonstrou semelhanças entre os grupos GC [n=0; n=6 (50%); n=1 (8,3%); n=3 (25%); n=2 (16,7%)] e GI [n=2 (8,3%); n=9 (37,5%); n=9 (37,5%); n=2 (8,3%); n=2 (8,3%)] (F=0,916, p=0,339;  $\chi^2=5,850$ ; p=0,211). Quanto à análise dos hábitos alimentares, a frequência semanal de consumo dos grupos alimentares, ajustadas para gênero e idade, foram comparadas entre os grupos. No *baseline*, o GC e o GI foram semelhantes quanto ao consumo de quase todos os grupos alimentares, com exceção das gorduras saturadas, na qual houve diferença significativa entre os grupos ( $\beta=0,764$ ; p=0,001) (Apêndice F).

Nas Tabelas 1 e 2, respectivamente, são apresentadas as análises descritivas das variáveis primárias e secundárias deste estudo, comparando-se as medidas de tendência central e de dispersão entre os grupos (GC vs. GI).

**Tabela 1** – Análises descritivas dos parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, marcadores metabólicos e inflamatórios, e comparações entre os grupos controle e intervenção no *baseline*.

Variáveis	Grupo Controle (n=13)				Grupo Intervenção (n=24)				p
	Média/ Mediana	Mínimo	Máximo	DP-IIQ	Média/ Mediana	Mínimo	Máximo	DP-IIQ	
<b>Parâmetros de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes</b>									
TBA-RS (nmol/mg)‡	6,1	3,4	9,4	4,6	4,5	3,0	10,1	3,1	0,133
Sulfidrilas (nmol/mg)	21,1	11,2	31,1	5,7	23,1	14,3	32	4,4	0,272
Carbonilas (nmol/mg)	10,4	6,2	15,1	5	9,7	5,3	14,9	5,7	0,854
CAT (µmol/mL)	6,8	4,3	9,9	1,8	6,6	4,4	9,1	1,4	0,635
GSH-Px (µmol/mL)	9,2	6,3	12,5	1,9	10,3	6,0	14,7	2,8	0,283
SOD (µmol/mL)	7,3	6,0	8,2	0,6	7,1	5,8	8,1	0,5	0,423
<b>Marcadores metabólicos</b>									
Glicose (mg/dL)	85,5	56	132	17,9	88,1	52	117	15,3	0,961
Insulina (mU/l)‡	20,8	6,7	28,6	14	22,8	6,4	62,8	15,5	0,321
HOMA-IR‡	4	1,39	7,63	3,14	5,4	1,57	13,2	3,38	0,381
QUICKI‡	0,310	0,280	0,360	0,030	0,300	0,270	0,360	0,030	0,594
<b>Marcadores inflamatórios</b>									
IL-6 (pg/mL)‡	19	12,3	75	12,1	19,6	11	316,6	31,8	0,089
IL-10 (pg/mL)‡	175,1	59,6	1396,6	759,3	340,2	43,1	3369,3	781	0,125
Leptina (ng/mL)‡	19,2	1,3	21,7	2,9	19,5	0,61	22,1	3,7	0,878
Irisina (ng/mL)‡	0,13	0,05	1,15	0,6	0,61	0,02	5,85	1,1	0,087
Resistina (ng/mL)‡	2,8	1,3	7,9	4,4	2,7	0,3	9,1	2,9	0,786
Adiponectina (µg/mL)‡	0,20	0,18	0,22	0,02	0,20	0,19	0,23	0,02	0,757

‡Variáveis com distribuição assimétrica; DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil; TBA-RS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; CAT, catalase; GSH-Px, glutatona peroxidase; SOD, superóxido dismutase; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*; IL, interleucina; utilizada a ANCOVA ajustada para gênero e idade (p<0,05).



**Tabela 2** – Análises descritivas dos parâmetros antropométricos, clínicos, comportamento sedentário, capacidade funcional e estresse percebido, e comparações entre os grupos controle e intervenção no *baseline*.

Variáveis	Grupo Controle (n=13)				Grupo Intervenção (n=24)				p
	Média/ Mediana	Mínimo	Máximo	DP-IIQ	Média/ Mediana	Mínimo	Máximo	DP-IIQ	
<b>Parâmetros antropométricos</b>									
Idade (anos)	32,2	24,2	45,9	6,5	35,9	20	53,8	9,5	0,249
Estatura (m)	1,65	1,56	1,80	0,07	1,63	1,56	1,76	0,05	0,092
Massa corporal (kg)‡	118,0	94,6	156,7	25,7	103,8	90,6	153,3	28,6	0,102
IMC (kg/m <sup>2</sup> )‡	41,6	33,6	53,4	7,4	39,2	35,5	56,2	6,5	0,335
CA (cm)	121,3	102,8	147,4	11	119,7	101,7	147,4	13,5	0,352
% gordura	44,4	38,6	49,6	3,2	41,9	29,5	50,9	5,3	0,265
Massa gorda (kg)	52,2	38,2	69,5	9	46,7	27,6	78,0	10,8	0,137
Massa magra (kg)‡	64,7	55,3	96,2	10,8	61,1	50,3	88,4	13,4	0,088
<b>Parâmetros clínicos</b>									
TMB (kcal)‡	1967	1682	2926	327	1859	1530	2687	329,7	0,086
FCrep (bpm)	85,4	75	92	5,1	85,7	67	104	10,1	0,837
PAS (mmHg)	126,9	100	160	19,7	124,2	110	160	12,7	0,171
PAD (mmHg)	81,2	60	100	14,8	83,6	70	110	9,4	0,997
Anos com obesidade	13,3	2	27	8,5	12,2	5	25	6,1	0,576
<b>Comportamento sedentário, capacidade funcional (TC6) e estresse percebido</b>									
Tempo sentado (min)‡	1044	360	1560	840	780	300	1440	600	0,051
Distância no TC6 (m)‡	468	288	574	158	555	420	642	48	0,050
Estresse percebido	23	17	29	3,2	22,2	18	30	3,0	0,338

‡Variáveis com distribuição assimétrica; DP, desvio padrão; IIQ, intervalo interquartil; IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal; TMB, taxa metabólica basal; FCrep, frequência cardíaca de repouso; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; TC6, teste de caminhada de 6 minutos; utilizada a ANCOVA ajustada para gênero e idade ( $p < 0,05$ ).

De acordo com a Tabela 1, os grupos GC e GI foram semelhantes quanto aos parâmetros de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes, marcadores metabólicos e inflamatórios.

Na Tabela 2, as comparações mostraram que os grupos não apresentaram diferenças em relação aos parâmetros antropométricos e clínicos, comportamento sedentário, capacidade funcional e estresse percebido. Porém, o GC e o GI, respectivamente, demonstraram tendência a ficar mais tempo sentado (comportamento sedentário) e a percorrer maior distância no TC6 (capacidade funcional).

## 7.2 Efeitos de 12 semanas de HIIT sobre os desfechos primários e secundários.

As Tabelas 3, 4 e 5 mostram as alterações médias nas variáveis primárias e secundárias após 12 semanas de intervenção, a variação percentual, o tamanho do efeito e a inferência clínica, dentro de cada grupo. Além disso, são apresentadas as comparações entre os grupos GC e GI quanto aos valores médios verificados no pós-teste, com ajustes para idade e gênero.

Na Tabela 3, são apresentadas as mudanças médias nos parâmetros antropométricos e clínicos, estresse percebido e capacidade funcional (TC6). No GC, as mudanças verificadas após 12 semanas foram estatisticamente significativas somente para as variáveis circunferência abdominal (CA) e distância percorrida no TC6. Considerando a inferência clínica, as alterações observadas foram muito prejudiciais em relação à CA ( $\Delta\% = 7,6$ ), mas benéficas no que se refere à distância percorrida no TC6 ( $\Delta\% = 7,7$ ).

No GI, o aumento significativo de 6,1% na CA também teve efeito clínico prejudicial. Os aumentos da massa magra ( $\Delta\% = 2,1$ ) e da TMB ( $\Delta\% = 2,6$ ) após o período da intervenção foram significativos, mas a inferência clínica indicou efeito trivial. Por outro lado, a redução significativa de 11,7% na frequência cardíaca de repouso demonstrou uma magnitude de efeito com repercussão muito benéfica clinicamente. Além disso, as comparações realizadas entre os grupos indicaram que o GC e o GI não apresentaram diferenças quanto aos parâmetros antropométricos, clínicos, estresse percebido e capacidade funcional (Tabela 3).

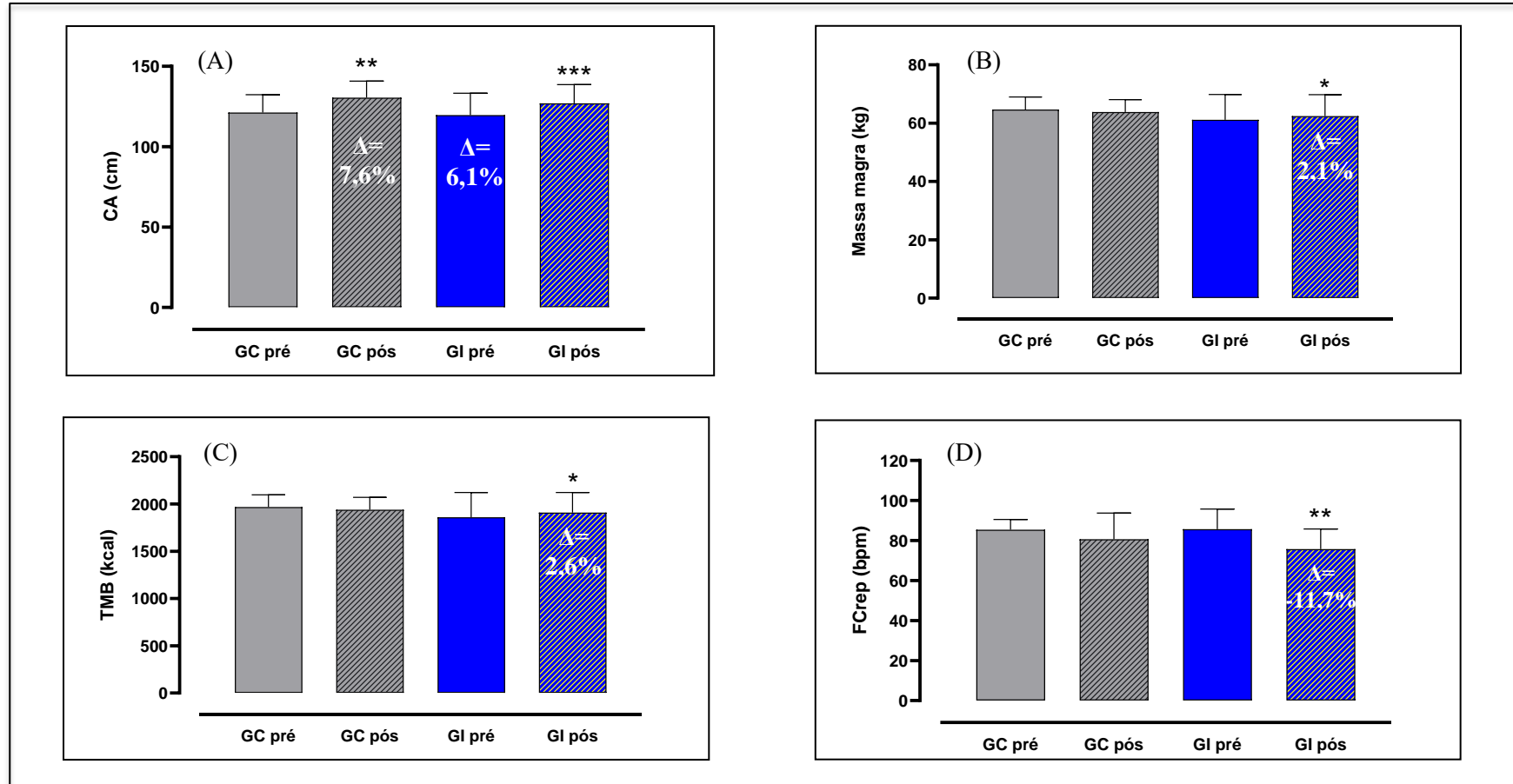
**Tabela 3** - Comparações intra e entre grupos dos parâmetros antropométricos e clínicos, estresse percebido e capacidade funcional, antes e após 12 semanas, e efeito da intervenção.

Variáveis	Grupo Controle (n=13)					Grupo Intervenção (n=24)					<i>p</i> <sup>§</sup>
	Pré	Pós	Δ%	ES	IC	Pré	Pós	Δ%	ES	IC	
<b>Parâmetros antropométricos</b>											
Massa corporal (kg)‡	117,6 (17,6)	117,4 (18)	-0,2	-0,01	T	111 (17,7)	112 (17,2)	0,8	0,04	T	0,144
IMC (kg/m <sup>2</sup> )‡	41,6 (7,4)	42,5 (6,7)	2,2	-0,01	T	39,2 (6,5)	40,1 (6,2)	2,3	-0,06	T	0,444
CA (cm)	121,3±11	130,5±10,3	7,6**	0,86	MP	119,7±13,5	127±11,6	6,1***	0,58	P	0,319
% gordura	44,4±3,2	43,6±2,7	-1,8	-0,27	PB	41,9±5,3	41,4±5,4	-1,2	-0,08	T	0,386
Massa gorda (kg)‡	53,3 (15)	52,3 (13,3)	-1,9	-0,16	T	44,6 (10,1)	43,8 (11,5)	-1,8	-0,01	T	0,236
Massa magra (kg)‡	64,7 (10,8)	63,8 (8,9)	-1,4	0,04	T	61,1 (13,4)	62,4 (11,5)	2,1*	0,09	T	0,128
<b>Parâmetros clínicos, estresse percebido e capacidade funcional (TC6)</b>											
TMB (kcal)‡	1967 (327)	1940 (269)	-1,4	0,04	T	1859 (407)	1909 (349)	2,6*	0,11	T	0,151
FCrep (bpm)	85,4±5,1	80,6±13,1	-5,6	-0,48	B	85,7±10,1	75,7±10,1	-11,7**	0,99	MB	0,389
Estresse percebido	22,8±3	21,4±2,7	-6,1	-0,47	B	21,7±3,7	22,2±2,5	2,3	0,17	T	0,402
Distância no TC6 (m)‡	510 (158)	549 (57)	7,7*	0,44	B	540 (61,3)	549 (50,5)	1,6	0,32	PB	0,158

Δ%, variação percentual entre os valores pré e pós; \**p* <0,05; \*\**p* <0,01; \*\*\**p* <0,001), pré vs. pós (Teste t pareado ou Wilcoxon); *p*<sup>§</sup>, GC vs. GI no pós-teste (ANCOVA ajustada para gênero e idade; *p*<0,05); ‡variáveis com distribuição assimétrica; DP, desvio padrão; ES, *effect size*; IC, inferência clínica; T, trivial; MB, muito benéfico; PB, possivelmente benéfico; B, benéfico; PP, possivelmente prejudicial; P, prejudicial; MP, muito prejudicial; IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal; TMB, taxa metabólica basal; FCrep, frequência cardíaca de repouso; bpm, batimentos por minuto.

A Figura 7 ilustra as mudanças médias significativas e a variação percentual observadas após 12 semanas de HIIT, nas variáveis circunferência abdominal (A), massa magra (B), taxa metabólica basal (C) e frequência cardíaca de repouso (D).

**Figura 7** - Comparações intra e entre grupos dos valores médios de circunferência abdominal, massa magra, taxa metabólica basal e frequência cardíaca de repouso, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual.



$\Delta\%$ , variação percentual entre os valores pré e pós; CA, circunferência abdominal; TMB, taxa metabólica basal; FC<sub>rep</sub>, frequência cardíaca de repouso; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ , pré vs. pós.

Quanto aos desfechos principais, a Tabela 4 mostra as mudanças médias dos marcadores metabólicos e inflamatórios. O GC não apresentou nenhuma alteração significativa no pós-teste, em relação aos valores basais. Entretanto, o GI demonstrou reduções clinicamente benéficas e significativas das concentrações de insulina de jejum ( $\Delta\% = -36,4$ ), leptina ( $\Delta\% = -23,6$ ) e do índice HOMA-IR ( $\Delta\% = -39,3$ ) após o período de 12 semanas de intervenção.

**Tabela 4** – Comparações intra e entre grupos dos marcadores metabólicos e inflamatórios, antes e após 12 semanas, e efeito da intervenção.

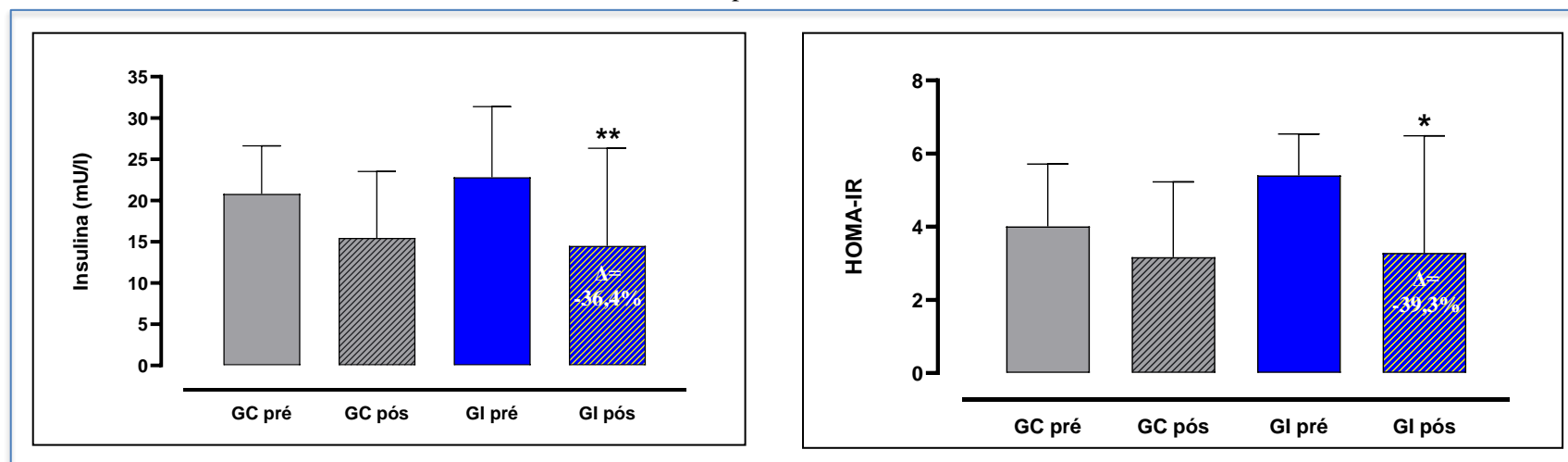
Variáveis	Grupo Controle (n=13)					Grupo Intervenção (n=24)					<i>p</i> <sup>§</sup>
	Pré	Pós	$\Delta\%$	ES	IC	Pré	Pós	$\Delta\%$	ES	IC	
<b>Marcadores metabólicos</b>											
Glicose (mg/dL)	84 (15)	85 (14,5)	1,2	0,33	PP	85,5 (17,5)	94,5 (27,6)	10,5	0,16	T	0,804
Insulina (mU/l)	20,8 (14)	15,5 (12,9)	-25,5	-0,34	PB	22,8 (15,5)	14,5 (14)	-36,4**	-0,51	B	0,890
HOMA-IR	4 (3,1)	3,17 (3,2)	-20,9	0,03	T	5,4 (3,4)	3,28 (4)	-39,3*	-0,40	B	0,801
QUICKI	0,310 (0,03)	0,320 (0,04)	3,2	0,18	T	0,300 (0,03)	0,320 (0,04)	6,7	0,45	B	0,960
<b>Marcadores inflamatórios</b>											
IL-6 (pg/mL)	19 (12,1)	17,6 (10,7)	-7,4	-0,34	PB	19,6 (31,8)	25,6 (24,7)	30,6	0,16	T	<b>0,049</b>
IL-10 (pg/mL)	175,1 (759)	237 (621,1)	35,4	0,01	T	340,2 (781)	383,5 (1242,1)	12,7	-0,01	T	0,090
Leptina (ng/mL)	19,2 (2,9)	17,9 (15,1)	-6,8	-0,61	B	19,5 (3,7)	14,9 (11,1)	-23,6**	-0,72	B	0,878
Irisina (ng/mL)	0,128 (0,6)	0,571 (0,7)	346	0,38	PB	0,61 (1,1)	0,55 (0,7)	-8,9	-0,21	PP	0,253
Resistina (ng/mL)	2,8 (4,5)	2,1 (3)	-25	-0,41	B	2,7 (2,9)	2,3 (2,9)	-14,8	-0,12	T	0,691
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	0,20 (0,01)	0,20 (0,02)	0	-0,05	T	0,20 (0,02)	0,20 $\pm$ 0,01	0	-0,35	PP	0,207

$\Delta\%$ , variação percentual entre os valores pré e pós; valores expressos em medianas e intervalos interquartis; \* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$ , pré vs. pós (Teste de Wilcoxon);  $p^{\S}$ , GC vs. GI no pós-teste (ANCOVA ajustada para gênero e idade;  $p < 0,05$ ); DP, desvio padrão; ES, *effect size*; IC, inferência clínica; T, trivial; MB, muito benéfico; PB, possivelmente benéfico; B, benéfico; PP, possivelmente prejudicial; P, prejudicial; MP, muito prejudicial; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*; IL, interleucina.

O índice de sensibilidade à insulina (QUICKI) demonstrou tendência de aumento no GI ( $\Delta\% = 6,7$ ), com magnitude benéfica. Ao comparar os grupos, houve apenas uma tendência do GI a apresentar níveis maiores de IL-6, em relação ao GC. Nos demais marcadores inflamatórios e metabólicos, não foram detectadas diferenças entre os grupos (Tabela 4).

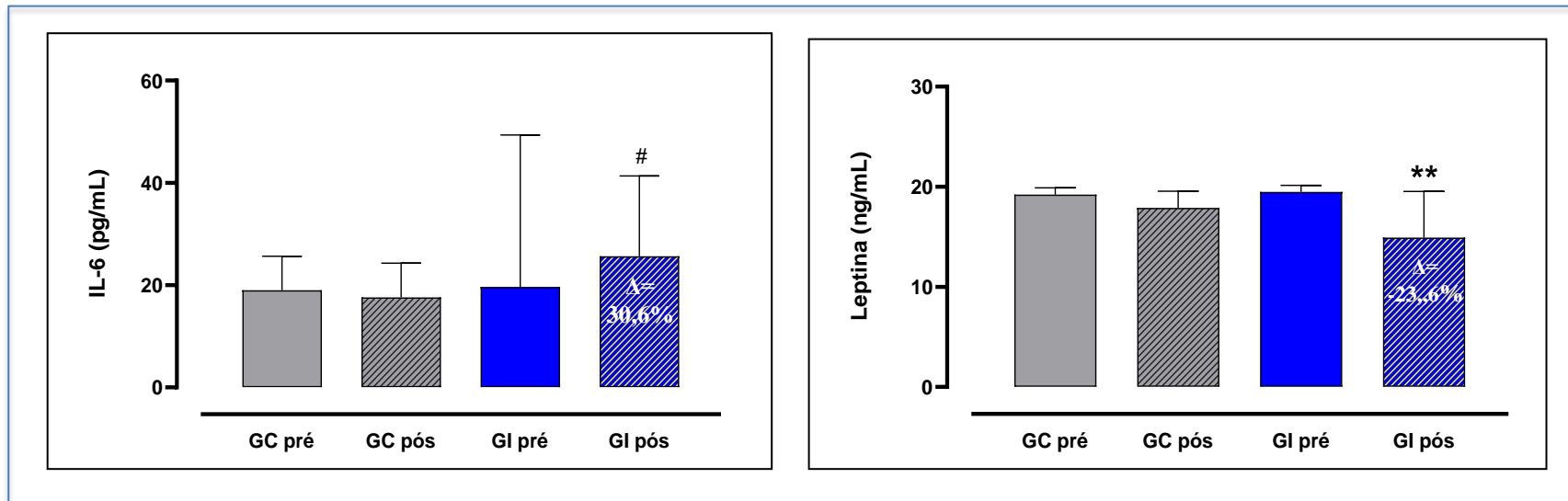
As Figuras 8 e 9 ilustram as mudanças médias significativas e a variação percentual observadas após 12 semanas de HIIT, nas variáveis insulina, HOMA-IR, IL-6 e leptina.

**Figura 8** - Comparações intra e entre grupos dos valores médios de insulina e HOMA-IR, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual.



$\Delta\%$ , variação percentual entre os valores pré e pós; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; IL = interleucina; \* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$ , pré vs. pós.

**Figura 9** – Comparações intra e entre grupos dos valores médios de IL-6 e leptina, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual.



$\Delta\%$ , variação percentual entre os valores pré e pós; IL = interleucina; \* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$ , pré vs. pós; # $p < 0,05$ , GC vs. GI no pós-teste.

A Tabela 5 apresenta as mudanças médias dos parâmetros de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes. Analisando o GC, não ocorreu nenhuma modificação significativa, com exceção da redução do conteúdo total de sulfidrilas, o que representou um efeito clinicamente prejudicial ( $\Delta\% = -18,5$ ). Em contrapartida, o GI demonstrou melhora clinicamente relevante em todos os parâmetros de estresse oxidativo. Os praticantes de HIIT apresentaram reduções significativas nos níveis de TBA-RS ( $\Delta\% = -11,1$ ) e de carbonilas ( $\Delta\% = -23,2$ ), bem como aumento do conteúdo total de sulfidrilas ( $\Delta\% = 12,1$ ), o que representou efeitos clínicos relevantes.

**Tabela 5** – Comparações intra e entre grupos dos parâmetros de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes, antes e após 12 semanas, e efeito da intervenção.

Variáveis	Grupo Controle (n=13)					Grupo Intervenção (n=24)					<i>p</i> <sup>§</sup>
	Pré	Pós	Δ%	ES	IC	Pré	Pós	Δ%	ES	IC	
<b>Parâmetros de estresse oxidativo</b>											
TBA-RS (nmol/mg)‡	6,1 (4,6)	7,2 (5,5)	18	0,04	T	4,5 (3,1)	4,0 (2,2)	-11,1**	-0,66	B	<b>0,008</b>
Sulfidrilas (nmol/mg)	21,1±5,7	17,2±5	-18,5**	-0,72	P	23,1±4,4	25,9±4,7	12,1*	0,61	B	<b>&lt;0,001</b>
Carbonilas (nmol/mg)	10,6±3	9,7±2,3	-8,5	-0,35	PB	9,9±3	7,6±1,5	-23,2***	-0,97	MB	<b>0,008</b>
<b>Enzimas antioxidantes</b>											
CAT (μmol/mL)	6,8±1,8	6,9±1,4	1,5	0,04	T	6,6±1,4	8,3±2	25,8***	0,94	MB	<b>0,039</b>
GSH-Px (μmol/mL)	9,2±1,9	9,3±1,8	1,1	0,04	T	10,3±2,8	11,4±2,6	10,7*	0,38	PB	<b>0,013</b>
SOD (μmol/mL)	7,3±0,6	7±0,6	-4,1	-0,49	P	7,1±0,5	7,4±0,6	4,2	0,51	B	<b>0,019</b>

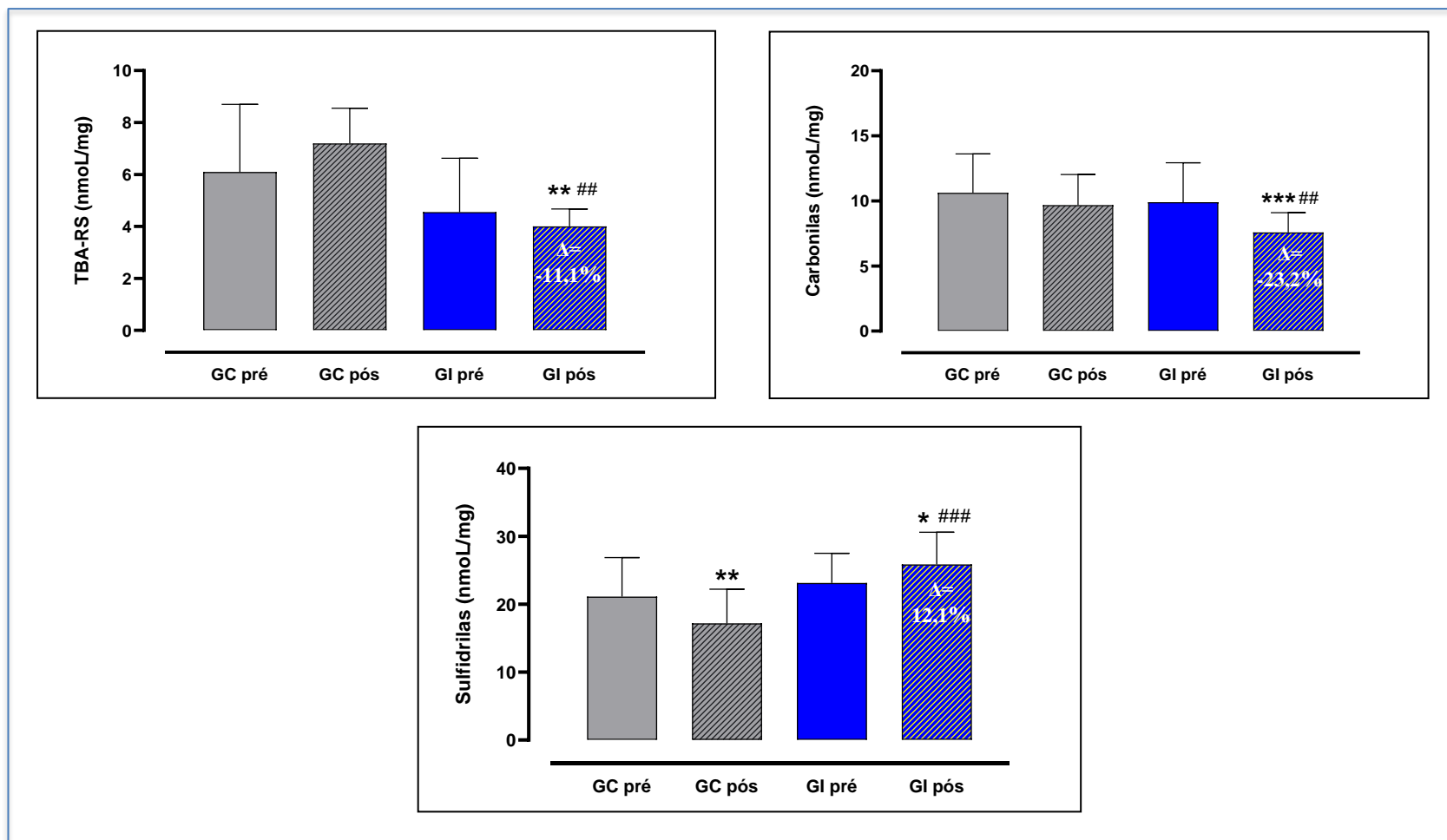
Δ%, variação percentual entre os valores pré e pós; \**p* <0,05; \*\**p* <0,01; \*\*\**p* <0,001, pré vs. pós (Teste t pareado ou Wilcoxon); *p*<sup>§</sup>, GC vs. GI no pós-teste (ANCOVA ajustada para gênero e idade; *p* <0,05); ‡variável com distribuição assimétrica; DP, desvio padrão; ES, *effect size*; IC, inferência clínica; T, trivial; MB, muito benéfico; PB, possivelmente benéfico; B, benéfico; PP, possivelmente prejudicial; P, prejudicial; MP, muito prejudicial; TBA-RS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; CAT, catalase; GSH-Px, glutatona peroxidase; SOD, superóxido dismutase.

Com base na Tabela 5, as análises também apontaram resultados positivos em relação ao sistema de defesa antioxidante do GI. O HIIT exerceu efeito muito benéfico sobre a atividade da CAT (Δ% = 25,8) e possivelmente benéfico sobre a GSH-Px (Δ% = 10,7), ambos estatisticamente significativos. O aumento de 4,2% na atividade da SOD também se mostrou benéfico, porém, apenas com tendência a ser significativamente diferente dos valores basais (*p* = 0,075). Em comparação ao GC, observou-se que o GI demonstrou melhora significativa de todos os parâmetros de estresse oxidativo e da atividade das enzimas antioxidantes.

As Figuras 10 e 11 mostram as mudanças médias significativas e a variação percentual observadas após 12 semanas de HIIT, nos parâmetros de estresse oxidativo e na atividade das enzimas antioxidantes.

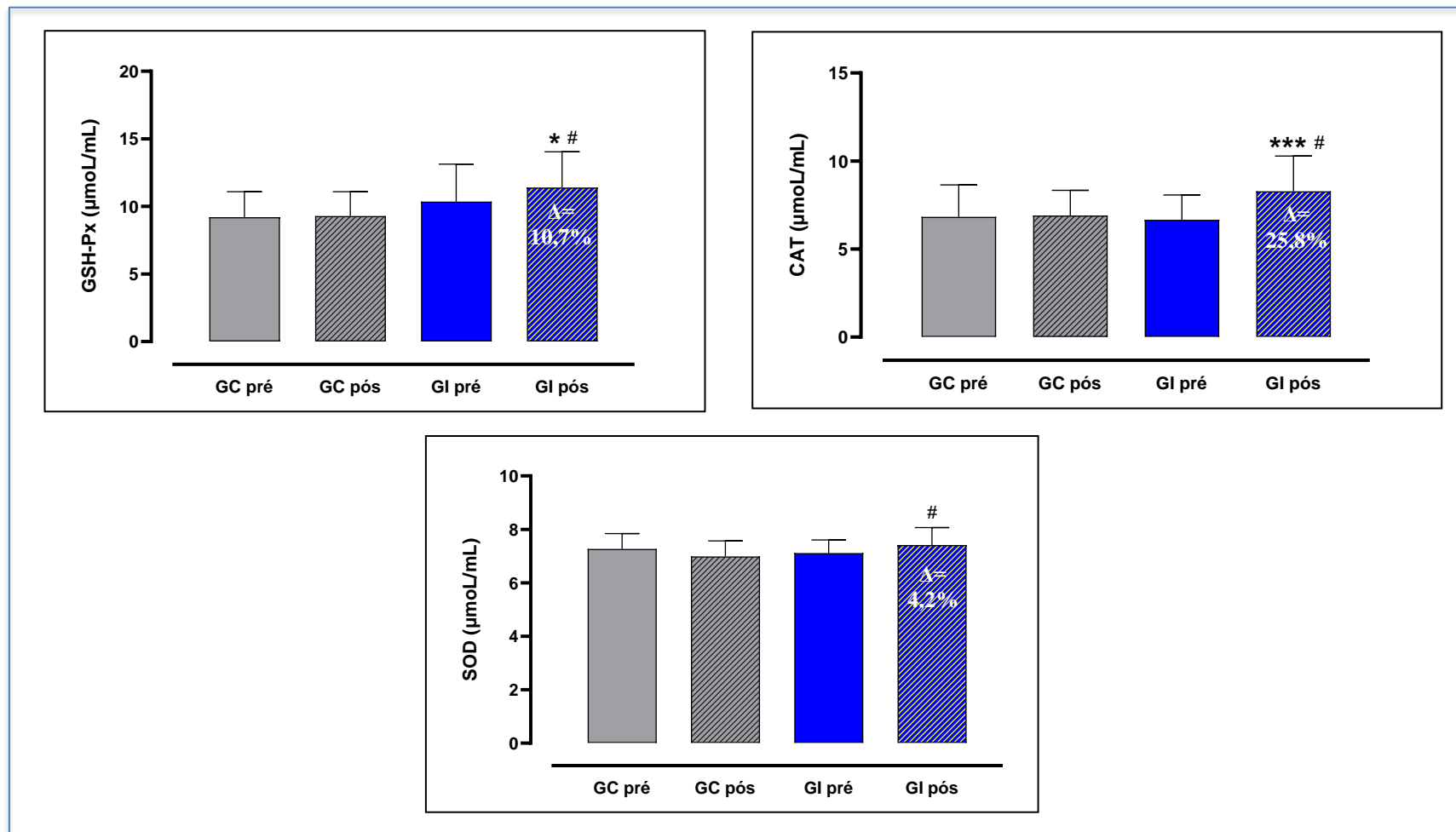


**Figura 10** - Comparações intra e entre grupos dos valores médios de TBA-RS, conteúdo total de carbonilas e de sulfidrilas, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual.



TBA-RS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ , pré vs. pós; ## $p < 0,01$ ; ### $p < 0,001$ , GC vs. GI no pós-teste.

**Figura 11** - Comparações intra e entre grupos dos valores médios da atividade da GSH-Px, CAT e SOD, pré e pós 12 semanas de HIIT, e variação percentual.



\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$ , pré vs. pós; # $p < 0,05$ , GC vs. GI no pós-teste.

7.3 Prevalência de responsividade entre os grupos nos parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, marcadores inflamatórios e metabólicos.

As Figuras 12, 13 e 14 apresentam as proporções de respondentes entre os grupos GC e GI nos parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, marcadores inflamatórios e metabólicos.

De acordo com a Figura 12, observou-se que a maioria dos praticantes de HIIT respondeu positivamente aos parâmetros do estado redox, sendo que as frequências de responsivos variaram de 58,3% a 75% para o estresse oxidativo, e de 54,2% a 79,2% para as enzimas antioxidantes.

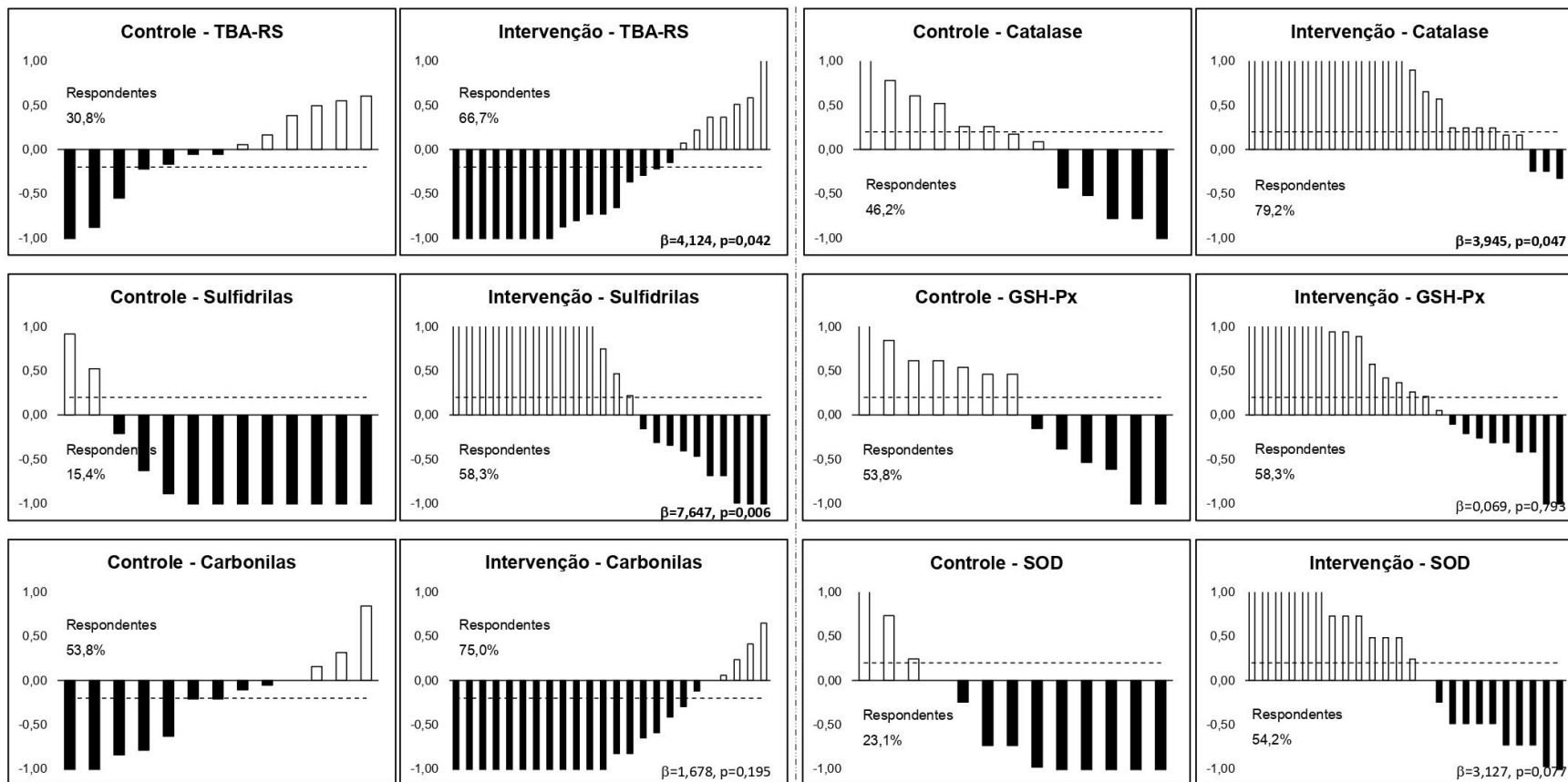
Na comparação com o GC, o GI apresentou taxas significativamente maiores de respondentes somente para os níveis de TBA-RS, conteúdo total de sulfidrilas e CAT, com tendência a melhor responsividade para SOD (Figura 12).

Quanto aos marcadores inflamatórios, a Figura 13 mostra que as proporções de respondentes no GI tiveram grande variação (12,5-66,7%), sendo a leptina a variável com maior índice de responsividade.

Ainda na Figura 13, a comparação dos grupos não indicou diferenças nas proporções de responsivos, porém, o GC demonstrou tendência a apresentar maior responsividade para IL-6.

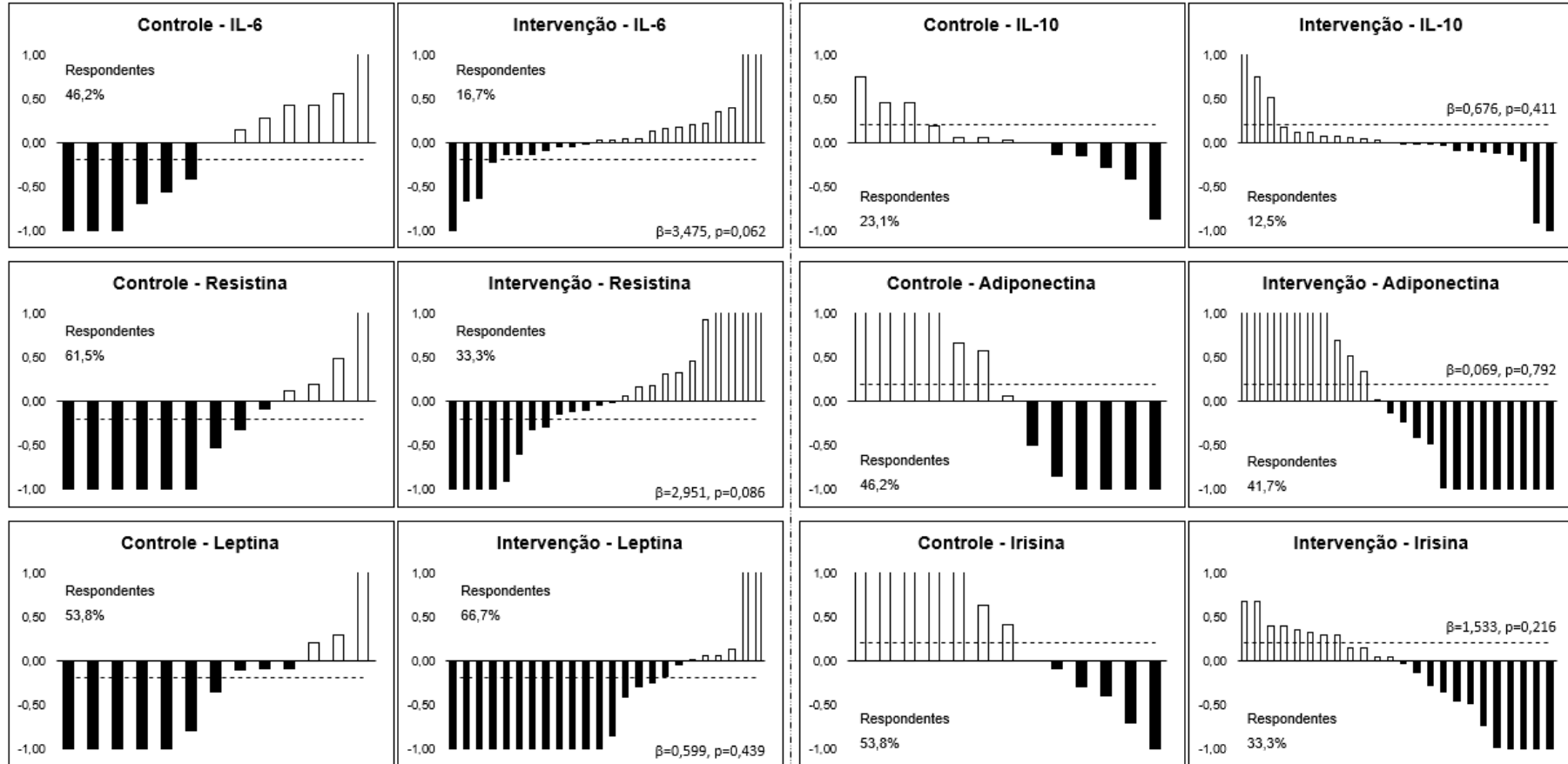
Por fim, a Figura 14 ilustra a prevalência de respondentes entre os grupos em relação aos marcadores metabólicos. Os resultados demonstraram que a taxa de responsividade no GI variou de 37,5% a 75% nestas variáveis, com maior frequência de respondentes para insulina. Entretanto, as proporções de responsivos foram semelhantes para todas as variáveis metabólicas, na comparação entre os grupos.

**Figura 12** – Frequências de respondentes entre os grupos controle e intervenção, nos parâmetros de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes.



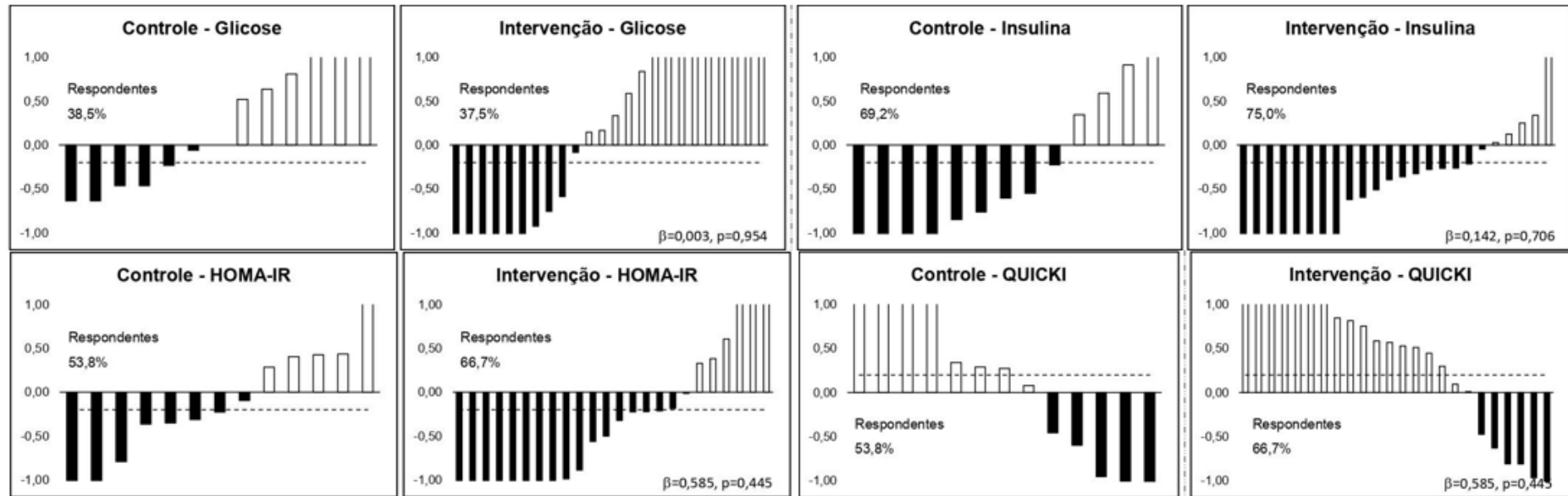
Utilizada a análise de equações de estimativas generalizadas ( $p < 0,05$ ); TBA-RS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; GSH-Px, glutatona peroxidase; SOD, superóxido dismutase.

**Figura 13** - Frequências de respondentes entre os grupos controle e intervenção, nos parâmetros inflamatórios.



Utilizada a análise de equações de estimativas generalizadas ( $p < 0,05$ ); IL, interleucina.

**Figura 14** - Frequências de respondentes entre os grupos controle e intervenção, nos parâmetros metabólicos.



Utilizada a análise de equações de estimativas generalizadas ( $p < 0,05$ ); HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*.

#### 7.4 Efeito mediado do HIIT sobre os parâmetros inflamatórios, metabólicos, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes.

Nas análises do efeito mediado do HIIT investigou-se a influência de potenciais mediadores antropométricos (IMC, CA, percentual de gordura, massa gorda e massa magra) sobre a relação do HIIT com os parâmetros que apresentaram melhora após 12 semanas de intervenção. Considerando que não houve significância estatística nas relações do HIIT com os potenciais mediadores, verificou-se que o efeito direto do HIIT sobre os parâmetros analisados (HOMA-IR, insulina, leptina, TBA-RS, sulfidrilas, carbonilas, CAT, GSH-Px e SOD) não foi mediado por nenhuma

variável antropométrica. Os resultados das análises de mediação ajustadas para gênero, idade e valores basais, estão descritos nas Tabelas 6, 7 e 8 no Apêndice G.

### 7.5 Percepções e sentimentos vivenciados pelos participantes

A partir da análise qualitativa sobre as percepções e sentimentos vivenciados pelos participantes, alguns elementos emergiram das falas dos 13 participantes que responderam o formulário enviado. Inicialmente, a leitura flutuante permitiu identificar a predominância de expressões como “sentir-se bem, projeto maravilhoso, ótimo, ajuda, melhora da autoestima, saudável, acolhimento, amizade, disposição e gratidão”. Com base nas etapas da análise de conteúdo (BARDIN, 2016), na observação e entendimento da pesquisadora, é possível afirmar que as expressões relatadas refletem um impacto positivo na vida dos participantes, em diversos aspectos.

A melhora de parâmetros de saúde, disposição física e qualidade do sono refletiram as mudanças sobre os aspectos físicos dos participantes, evidenciados nos relatos:

*“... me sentia melhor, mais disposta, dormia melhor”; “... caminhada, para mim, era algo que eu nunca imaginei que conseguiria fazer”; ... hoje não tomo mais remédio para pressão e minha glicemia está ótima”.*

Além disso, observou-se o impacto da pesquisa sobre o fator motivacional e o êxito de se engajar, pela primeira vez, em um programa de exercícios, o que ficou evidente em falas como:

*“... nunca levei tão a sério um exercício como o desse projeto”, “... e agora tiro um tempo todos os dias para cuidar de mim; antes de entrar no HIIT eu levava a vida meio enrolada, mas descobri que consigo um tempo para caminhar e dançar”, “foi muito bom, maravilhoso, foi o início da minha atividade física”.*

Fatores como o suporte emocional e o estímulo positivo por parte da equipe da pesquisa, a convivência com pessoas que sofrem do mesmo problema, foram alguns argumentos citados como determinantes para incentivar a adesão ao programa de exercícios e superar barreiras como a timidez, a vergonha do próprio corpo e a desmotivação. Tais aspectos também revelaram um efeito positivo sobre a motivação dos participantes, e foram destacadas nas seguintes expressões:

*“a professora olhava pra nós de igual para igual, ajudando a nos superar”; “o professor, sempre bem animado, nos motivava”; “...sem contar a equipe de professores carismáticos, pacientes, alegres e com um baita conhecimento que nos ajudou em tamanha dificuldade de ser obeso; tornaram cada aula maravilhosa”; “... porque nunca tive incentivo e nem amizades para me animar tanto a ir! Mas esse projeto me trouxe tanto incentivo que eu sempre tinha vontade de ir”; “... criei amizade, conversei, ri, foi ótimo, nota 1000, pena que acabou”; “... e lá estávamos todos no mesmo objetivo, sair da obesidade, então não dava vergonha”.*

Impactos emocionais foram observados a partir da melhora da autoestima e da autoconfiança, bem como por despertar a reflexão sobre valores, amor-próprio e autocuidado, e o sentimento de autovalorização. Esses aspectos foram ressaltados nas falas:

*“... para mim foi uma avaliação de mim mesma, me ajudou a me conhecer e me valorizar, foi maravilhoso”; “participar desta pesquisa ajudou demais na minha autoestima”; “o projeto contribuiu de forma significativa para minha vida. Me fez olhar para dentro de mim e perceber que eu também me deixava para depois. Me fez enxergar que somos muito além de um número da balança ... que precisamos nos cuidar e exercer o amor-próprio”.*

Na visão da pesquisadora, a julgar não apenas pelos relatos obtidos por escrito, mas também pelas manifestações verbais durante o andamento da pesquisa, é possível dizer que a fala transcrita abaixo refletiu os sentimentos e as percepções de todos os participantes durante a pesquisa.

*“Participar desta pesquisa ajudou demais na minha autoestima, me senti acolhida e assistida. Infelizmente, quem sofre de obesidade passa por muitas situações constrangedoras e desafiadoras. E com este projeto, me senti muito acolhida. A forma como éramos tratados nos dava impulsionamento para melhorar a cada dia. Os impactos foram tão positivos que eu aprendi a me amar mais e ver os exercícios de forma prazerosa e não como um sofrimento ou punição. Mas o que mais me marcou foi o sentimento de pertencimento e a motivação. Tal qual, me fez acreditar que eu era capaz de me reerguer. Através deste projeto eu desisti de fazer a cirurgia bariátrica, acreditei no meu potencial. Não fui influenciada pelos profissionais, foi uma decisão baseada nos meus sentimentos. Sou muito grata por tudo, pois me ajudou a ser resiliente e disciplinada”.*

Em última análise, a narrativa dos participantes sugeriu que a experiência proporcionada pela presente pesquisa suscitou sentimentos e percepções ligadas ao bem-estar dos indivíduos que praticaram as sessões de HIIT. De acordo com Nahas (2017), a percepção de bem-estar é um fator ligado ao conceito de qualidade de vida, o qual pressupõe não apenas o atendimento das necessidades humanas básicas, mas também envolve bem-estar, felicidade, sonhos, dignidade, trabalho e cidadania. Tendo em vista este conceito, é possível supor que a qualidade de vida dos participantes foi afetada positivamente, não apenas em relação a aspectos da saúde física, mas também no que se refere à saúde mental.



Isto é particularmente importante no caso das pessoas que vivem com obesidade, as quais sofrem com o estigma social e convivem com transtornos como ansiedade e depressão (CDC, 2023), apresentando sintomas depressivos, sentimentos negativos em relação a si mesmos e falta de vontade para a realização de tarefas (FRANK et al., 2022). Neste contexto, é reconhecida a influência benéfica da atividade física no sentido de prevenir e reduzir sintomas de ansiedade e depressão e, por consequência, de melhorar a sensação de bem-estar geral (WHO, 2022b).

Reconhecendo a relevância da atividade física na vida dos participantes da pesquisa e atendendo as suas solicitações, o acompanhamento deles foi estendido por três meses após a conclusão das 12 semanas de intervenção, embora poucos puderam dar continuidade. Sendo assim, as aulas de HIIT continuaram a ser oferecidas, mas concentradas em apenas um local com quatro horários disponíveis por semana. O objetivo foi garantir a consolidação do hábito de uma vida ativa e auxiliá-los na meta de redução do peso corporal.

Neste sentido, acredita-se que alguns objetivos foram alcançados com muitos participantes, considerando que alguns conseguiram incorporar a atividade física e a reeducação alimentar nas suas vidas. Houve relato, por exemplo, de êxito na redução do peso corporal (-28 kg) e melhorias em fatores de risco cardiovasculares, como redução dos níveis glicêmicos e pressóricos, dentro do prazo de seis meses após a finalização do projeto. Por outro lado, alguns relataram ter interrompido as atividades por dificuldades financeiras ou por falta de estímulo para dar continuidade sozinhos. De modo geral, todos manifestaram gratidão e o desejo de que o projeto continuasse.

## 8 DISCUSSÃO

### 8.1 Efeitos de 12 semanas de HIIT sobre os desfechos primários e secundários.

Este estudo procurou examinar as alterações que ocorreram nos desfechos clínicos primários e secundários após 12 semanas, e a magnitude do efeito do programa de HIIT sobre as variáveis analisadas, comparando com o GC sem exercício.

Inicialmente, observou-se que ambos os grupos, em média, apresentaram um quadro de resistência insulínica, considerando o ponto de corte ( $>2,71$ ) validado para a população brasileira adulta (GELONEZE et al., 2009). No entanto, a média glicêmica dos grupos se manteve abaixo do valor limítrofe para hiperglicemia ( $\geq 100$  mg/dL), conforme proposto na literatura (SBD, 2020).

Os principais achados deste estudo indicaram que o protocolo de HIIT foi capaz de melhorar o estado redox e a resistência insulínica dos seus praticantes após 12 semanas, de forma relevante clinicamente e sem mudanças no IMC e na adiposidade corporal. No entanto, seu efeito teve menor influência sobre os marcadores inflamatórios, sendo que a leptina foi o único, dentre eles, a apresentar melhora em relação ao *baseline*.

Na comparação com o GC, as mudanças nos parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes e IL-6, observadas no GI, foram significativas e relevantes do ponto de vista clínico. Em outras palavras, o GI teve melhorias em relação ao GC e os resultados evidenciaram alguns prejuízos à saúde das pessoas com obesidade que não praticaram exercício físico. O GC, além de não melhorar os parâmetros de estresse oxidativo e as enzimas antioxidantes, demonstrou redução clinicamente prejudicial do conteúdo total de sulfidrilas, o que favorece o dano proteico.

Ademais, o GC também não teve melhora na resistência insulínica e isto pode ter impactado negativamente o seu balanço redox, considerando-se a relação bidirecional entre o estresse oxidativo e a disfunção na sinalização da insulina, fundamentada na literatura (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022). Diante disso, é possível supor que a mudança positiva no balanço redox do GI tenha sido favorecida pelo mesmo motivo, ou seja, devido à melhora da resistência insulínica neste grupo.

Neste contexto, o efeito clínico benéfico observado nos níveis de insulinemia e no HOMA-IR do GI, em relação aos valores basais, demonstrou o potencial do HIIT para atenuar o quadro de resistência insulínica dos seus praticantes, ainda que a mudança não tenha sido suficiente para se diferenciar do GC. Embora não tenha sido significativa, a discreta melhora

no índice de sensibilidade à insulina (QUICKI) do GI, após a intervenção, também foi benéfica para os praticantes de exercício. Entretanto, esses benefícios não repercutiram na melhora das concentrações de glicose ao final das 12 semanas, fato também observado no GC.

Confrontando esses dados com a literatura científica, Reljic et al. (2022) também não verificaram melhora da glicemia em mulheres com obesidade grave e síndrome metabólica após 12 semanas de HIIT, mesmo mediante redução do peso e da gordura corporal, embora sem alterações na massa muscular.

Por outro lado, Patten et al. (2022) observaram que 12 semanas de HIIT foram suficientes para melhorar o índice glicêmico e a sensibilidade à insulina (por *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico) de mulheres com obesidade grave e síndrome do ovário policístico. Semelhante ao presente estudo, estes autores não encontraram modificações no peso e na adiposidade corporal total, mas verificaram aumento da massa magra. Todavia, constataram redução da circunferência abdominal, ao contrário do que foi observado nesta pesquisa.

Para Solomon (2018), a variabilidade na resposta glicêmica ao treinamento físico guarda relação com fatores como o tipo de exercício e a adesão a ele, o horário das refeições e do exercício, interações com hipolipemiantes e hipoglicemiantes, perda de peso, inatividade física, além de fatores genéticos e epigenéticos. Conforme o autor, a pré-exposição prolongada à hiperglicemia ou distúrbios na secreção de insulina também podem embotar as adaptações ao exercício, sugerindo que a restauração da função secretória da insulina previamente ao treinamento físico possa otimizar a resposta glicêmica.

Corroborando com esta afirmação, estudos com jovens mostraram que a resistência insulínica acarreta maior lentidão na dinâmica de perfusão muscular e fosforilação oxidativa, o que pode prejudicar o controle glicêmico pelo exercício físico (YFANTI et al., 2011; VAN DER HEIJDEN et al., 2009).

Diante do exposto, especula-se que a resposta glicêmica dos participantes deste estudo tenha sofrido a influência do estado de resistência insulínica dos indivíduos, do uso de hipolipemiantes, além do fato de não ter havido alteração na adiposidade total e central. Porém, deve-se considerar que, em média, os indivíduos eram normoglicêmicos e, neste caso, não há uma demanda metabólica que justifique a redução dos níveis de glicemia, segundo Van der Heijden et al. (2009).

É importante lembrar que a medida da circunferência abdominal reflete a adiposidade central e, segundo a literatura, tem forte relação com variáveis metabólicas, insulina e a homeostase glicêmica, de modo que pode prever doenças metabólicas como hipertensão arterial, diabetes e síndrome metabólica (MA et al., 2013). Mas, além desse fato, a literatura

mostra que mecanismos ligados ao metabolismo muscular também podem aprimorar a sensibilidade à insulina independentemente da redução da adiposidade. Tais mecanismos incluem o aumento da capilarização muscular, maior eficiência na utilização de substratos, além de aumentos nas proteínas mitocondriais e na expressão do GLUT4 (SYLOW; RICHTER, 2019).

Essas evidências realçam a relevância da massa muscular para o equilíbrio na ação da insulina. Portanto, é provável que a melhora observada na insulinemia e no HOMA-IR dos praticantes de HIIT, neste estudo, tenha sido influenciada pelo aumento significativo da massa magra, visto que não houve redução da adiposidade central e total. Entretanto, essa afirmação é especulativa, visto que a eficiência do metabolismo muscular não foi analisada no presente estudo.

Comparativamente, Matos et al. (2018) constataram melhora da resistência insulínica em portadores de obesidade grave, após oito semanas de HIIT. Esta melhora foi acompanhada de aumentos na massa magra e na gordura visceral (medida por DXA), mas sem reduções no peso e adiposidade corporal total, IMC e circunferência abdominal. Sendo assim, os autores atribuíram esta melhora ao efeito do HIIT em função do aumento observado no conteúdo de proteínas mitocondriais no músculo esquelético (biópsia muscular), as quais estão relacionadas ao metabolismo oxidativo das mitocôndrias.

Num delineamento semelhante ao estudo anterior, Ouerghi et al. (2022) observaram que oito semanas de HIIT reduziram em 31,5% a resistência insulínica de jovens com sobrepeso e obesidade. Esses indivíduos tiveram também reduções do percentual de gordura e do IMC, além de aumento do  $VO_{2máx}$ . Porém, como a massa magra não foi mensurada, não foi possível avaliar sua relação com a melhora do índice HOMA-IR.

No contexto das adaptações crônicas microvasculares do músculo esquelético em resposta ao HIIT, pesquisadores demonstraram (*in vitro*) que mudanças positivas no metabolismo muscular de pessoas com obesidade podem ocorrer, mesmo sem aumentos na quantidade de massa magra. Essas mudanças incluíram o incremento da capacidade respiratória, capilarização e densidade mitocondrial, e melhoras no estado de oxidação (NOX) e na sensibilidade à insulina (FLENSTED-JENSEN et al., 2021).

De acordo com Gibala et al. (2012), além da melhora na capacidade oxidativa, o HIIT proporciona outras adaptações crônicas importantes no músculo esquelético. Dentre elas, o aumento do conteúdo de glicogênio em repouso, menor utilização de glicogênio e produção de lactato, maior capacidade de oxidação lipídica no corpo e no músculo esquelético, aprimoramento da estrutura e função vascular periférica, e aumento do consumo máximo de

oxigênio. Além desses benefícios, os autores também destacaram a melhora da performance física em relação ao tempo para exaustão, o que foi corroborado em mulheres com obesidade, por Henke et al. (2018).

Alguns mecanismos moleculares responsáveis por essas adaptações metabólicas musculoesqueléticas, em resposta ao HIIT, já foram identificados e vinculam essas adaptações à intensidade do esforço físico realizado. Neste sentido, a potência do HIIT para aumentar a atividade mitocondrial estimula a expressão gênica do coativador alfa-1 do receptor ativado por proliferador peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ), considerado um regulador central da biogênese mitocondrial e do metabolismo energético celular (GIBALA et al., 2012; WU et al., 1999). De fato, o aumento dos níveis séricos de PGC-1 $\alpha$  foram observados em mulheres com excesso de peso, em ensaio clínico randomizado com 10 semanas de HIIT (GHASEMI; AFZALPOUR; NAYEBIFAR, 2020).

Desse ponto de vista, é atribuído à intensidade do exercício um papel-chave na ativação do PGC-1 $\alpha$ , por incitar sinais a montante possivelmente relacionados a mudanças na taxa intramuscular de ATP:ADP/AMP<sup>2</sup>. Como consequência, tem-se a ativação de algumas proteínas quinases, o que pode estar subliminarmente relacionada ao aumento na geração de EROs (GIBALA et al., 2012).

Sabe-se que a formação de EROs em níveis fisiológicos é essencial para assegurar diversas funções biológicas importantes que envolvem a sinalização e a imunidade celular, controle glicêmico, apoptose, regulação de transcrições gênicas, e o estado redox na mitocôndria, citoplasma e membranas celulares. Ao contrário, a produção excessiva de espécies reativas pode criar um ambiente pró-oxidante que compromete a saúde metabólica. Este é um fato que se observa na condição de obesidade, fazendo-se necessária a ativação dos mecanismos de defesa antioxidante (MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022).

Nesta pesquisa, a diminuição nos níveis de parâmetros pró-oxidantes e o aumento das enzimas antioxidantes, após 12 semanas, refletiram a melhora do estado redox dos praticantes de HIIT, sugerindo um potencial para mitigar os danos oxidativos em lipídeos e proteínas, o que não ocorreu com os participantes do GC. A constatação de melhora em todos os parâmetros de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes no GI, e não no GC, sugere que o protocolo de exercício aplicado foi eficaz sobre o estado redox dos seus praticantes.

Embora o delineamento deste estudo não permita comprovar cientificamente, é possível que essa melhora do estado redox tenha relação com o efeito positivo da alta intensidade do

---

<sup>2</sup> Adenosina trifosfato:adenosina difosfato/adenosina monofosfato.

HIIT sobre o metabolismo e o estado de oxidação do músculo esquelético, conforme fundamentado na literatura (FLENSTED-JENSEN et al., 2021; SCOTT et al., 2019; GIBALA et al., 2012). Reforça essa ideia, o fato de que o GI não teve qualquer mudança positiva na composição corporal, a não ser o aumento da massa magra e da TMB.

Em adendo, as análises do presente estudo também indicaram que a redução do estresse oxidativo associada à prática do HIIT aconteceu mediante a melhora da atividade do sistema antioxidante enzimático de neutralizar as EROs, numa resposta adaptativa crônica ao exercício. Nossos achados estão em consonância com outros estudos que descreveram o efeito benéfico do HIIT sobre o balanço oxidante-antioxidante, corroborando a ideia de que o HIIT, cronicamente, pode exercer papel antioxidante.

Deste modo, a eficiência do mecanismo enzimático antioxidante e a concomitante atenuação do estresse oxidativo foram confirmadas em outros estudos, após intervenções com HIIT de 6 e 10 semanas de duração. Os resultados mostraram aumentos nas concentrações das enzimas CAT, GSH-Px, MnSOD e CuZnSOD, e redução de parâmetros pró-oxidantes como o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), em pessoas com obesidade (FLENSTED-JENSEN et al., 2021; GHASEMI; AFZALPOUR; NAYEBIFAR, 2020).

Ensaios pré-clínicos também confirmaram o efeito crônico antioxidante do HIIT, em modelos animais. A exemplo disso, o período de oito semanas de treino promoveu efeito protetor no sangue e no fígado de ratos que tiveram a obesidade e o estresse oxidativo induzido por dieta hiperlipídica. No sangue, o HIIT foi capaz de prevenir o aumento de TBA-RS e de carbonilas, e a redução da CAT, além de aumentar a atividade da SOD. No fígado, o estresse oxidativo foi mitigado pelo HIIT via controle do aumento de carbonilas (DELWING-DE LIMA et al., 2017).

Em outro experimento com delineamento semelhante, Delmônego et al. (2023) também constataram o efeito benéfico do HIIT sobre o estado redox de ratos obesos analisando os níveis de TBA-RS, proteínas carboniladas, sulfidrilas, e a atividade da SOD, GSH-Px e CAT. Após 10 semanas, o HIIT isoladamente ou em associação com L-carnitina, reverteu a peroxidação lipídica e o dano proteico causado por dieta hiperlipídica, e melhorou a atividade antioxidante das enzimas analisadas.

No entanto, o levantamento bibliográfico realizado acerca do tema revelou a escassez de investigações sobre o efeito do HIIT nos parâmetros do estado redox em pessoas portadoras de obesidade, especialmente nas categorias mais elevadas de IMC. Ainda, dentre os estudos encontrados, alguns tiveram suas análises baseadas no efeito agudo do exercício, diferentemente da presente pesquisa, que analisou o efeito crônico.

A exemplo, alguns pesquisadores analisaram o efeito agudo do HIIT sobre a peroxidação lipídica em pessoas com obesidade, e não encontraram diferenças nos níveis de TBA-RS, e nas concentrações de LDL oxidada (OxLDL) e hidroperóxidos lipídicos (SOUZA et al., 2018; O'DOHERTY et al., 2017). Uma única sessão de HIIT também não foi suficiente para alterar as taxas de TBA-RS, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CAT e SOD em indivíduos com excesso de peso (PARKER et al., 2017).

Por outro lado, o efeito após uma única sessão de HIIT repercutiu em alterações no estado redox de pessoas saudáveis e eutróficas. Paralelamente à redução dos níveis de TBA-RS e da atividade da SOD, houve aumentos de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e CAT em homens e mulheres (PARKER et al., 2018). Analisando homens eutróficos saudáveis após uma sessão de HIIT, Jamurtas et al. (2018) encontraram aumento da capacidade antioxidante total (TAC) e do conteúdo total de proteínas carboniladas, não observando diferenças para TBA-RS e CAT.

O exercício físico, de modo geral, ativa fatores de transcrição que regulam positivamente as enzimas antioxidantes. A CAT, particularmente, tem seu aumento induzido agudamente pelo estresse oxidativo e a hipóxia gerados durante exercícios de alta intensidade (GALLEGO-SELLES et al., 2020).

Todavia, Montero e Lundby (2017) destacaram que respostas adversas podem ocorrer em função de um estímulo insuficiente, do ponto de vista da prescrição do exercício. Fatores extrínsecos não controlados também podem provocar eventuais vieses na interpretação dos resultados. Além desses fatores, a divergência de delineamentos metodológicos, a variabilidade na população estudada e na duração das intervenções, assim como o tipo de efeito analisado (agudo ou crônico), são questões que podem produzir resultados heterogêneos e dificultar as comparações entre os estudos dessa natureza.

Alguns pesquisadores, porém, contribuíram para elucidar a dinâmica do estado redox em resposta ao exercício físico, ao analisar os efeitos agudos e crônicos do HIIT. Avaliando homens eutróficos, ativos e saudáveis, Bogdanis et al. (2013) relataram aumentos nas concentrações sanguíneas de marcadores pró-oxidantes (carbonilas e TBA-RS) e antioxidantes (TAC, GSH-Px e CAT) na resposta aguda ao HIIT. Cronicamente, eles observaram que os níveis dos antioxidantes continuaram aumentando após três semanas de exercício, enquanto os marcadores de estresse oxidativo reduziram.

Comportamento semelhante foi verificado em relação à peroxidação lipídica, em mulheres com obesidade e inativas fisicamente. Henke et al. (2018) observaram que o aumento agudo nos níveis de TBA-RS depois da primeira sessão de treino foi estabilizado após quatro semanas (efeito crônico), e imediatamente após a última sessão de treino (efeito agudo). Os

pesquisadores não determinaram as enzimas antioxidantes, mas especularam que suas ações poderiam ser responsáveis pela interrupção no aumento das espécies reativas ao longo do tempo.

Os estudos citados evidenciaram as diferenças nas respostas agudas e crônicas ao exercício e corroboraram o que já foi descrito nos referenciais teóricos. A literatura ressalta um conhecido efeito do exercício físico, incluindo os de alta intensidade como o HIIT, de provocar o aumento agudo transitório de radicais livres, pelo fato de incrementar o consumo e a captação de oxigênio pelo tecido muscular. Este estado é considerado necessário e benéfico para as adaptações ao estresse fisiológico, e é seguido por uma resposta compensatória do sistema de defesa antioxidante que restaura a homeostase redox intracelular (PARKER et al., 2017; BARBOSA et al., 2010; RADAK; CHUNG; GOTO, 2008).

Portanto, aprimorar a ação do sistema antioxidante é fundamental para combater o excesso de radicais tóxicos, cujo alvo são as moléculas de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. A oxidação dessas moléculas pode incorrer em danos nos níveis celular e molecular com prejuízo das funções biológicas e vulnerabilidade a diversos distúrbios metabólicos e hormonais (MASSCHELIN et al., 2020; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

O combate ao estresse oxidativo pode impedir o agravamento da inflamação subclínica crônica para uma condição sistêmica, desencadeada localmente pelo excesso de adiposidade e a infiltração de células imunes no tecido adiposo. Juntos, esses fatores potencializam os distúrbios na função secretora do adipócito, provocando alterações indesejáveis nos níveis sanguíneos de diversos biomarcadores pró-inflamatórios (por ex., leptina, resistina, IL-6) e anti-inflamatórios (adiponectina, IL-10 e irisina) (PESTEL et al., 2023; MALENICA; MESELDŽIĆ, 2022; OUCHI et al., 2011), os quais foram analisados neste ensaio clínico.

No entanto, diversas adipocinas pró-inflamatórias como a leptina, IL-6, TNF e proteína C-reativa, podem responder favoravelmente à prática regular de exercícios físicos de intensidade moderada a vigorosa, reduzindo suas concentrações devido à secreção de catecolaminas. Adicionalmente, o exercício também favorece o aumento de fatores anti-inflamatórios como a adiponectina, e o equilíbrio do sistema imune (KRUK; KOTARSKA; ABOUL-ENEIN, 2020).

Em relação aos parâmetros inflamatórios do presente estudo, a única mudança significativa observada no GI, após 12 semanas, foi a redução benéfica da leptina. Entretanto, essa mudança não foi diferente do GC, já que este grupo também apresentou discreta redução, embora sem significância estatística. Acredita-se que, maior tempo de intervenção, pudesse aumentar a magnitude da diferença entre os grupos.



Pesquisas conduzidas com pessoas saudáveis e eutróficas revelaram o efeito benéfico do HIIT sobre o comportamento da leptina. Como exemplo, Cipryan et al. (2021) observaram a diminuição dos níveis de leptina após 12 semanas de treinamento, concomitantemente a reduções no peso e na adiposidade corporal.

O mesmo resultado foi verificado por Caldeira et al. (2018) numa intervenção mais curta (5 semanas) com homens eutróficos, os quais identificaram aumentos nas concentrações dos receptores da leptina, responsáveis por controlar a sua biodisponibilidade. Consequentemente, observou-se a redução dos níveis circulantes de leptina. Conforme os autores, tal resultado é muito positivo, uma vez que a ação plena da leptina depende de sua ligação a esses receptores. Para eles, o fato dessas mudanças terem ocorrido sem nenhuma alteração na composição corporal sugeriu que este efeito do HIIT antecedeu qualquer redução de peso, fato corroborado neste estudo diante da ausência de diminuição de peso e adiposidade corporal.

Os achados de Caldeira et al. (2018) são particularmente interessantes para as pessoas com obesidade, considerando o potencial pró-inflamatório da leptina e que a disfunção dos seus receptores, e dos receptores da insulina, é um dos mecanismos atribuídos à hiperleptinemia observada nesta enfermidade (MORAES et al., 2013; OUCHI et al., 2011).

Estudos com a população que vive com obesidade confirmam a eficácia do HIIT em reduzir os níveis de leptina, de forma aguda e crônica. O efeito agudo do HIIT, imediatamente após uma sessão de treino, foi testado em mulheres com obesidade grave e revelou redução das concentrações dessa adipocina (SOUZA et al., 2018). Corroborando, Vardar et al. (2017) também constataram redução da leptina como resposta aguda, em mulheres com sobrepeso e obesidade.

Cronicamente, a eficácia do HIIT em diminuir as taxas de leptina foi demonstrada em ensaio clínico com a mesma duração do presente estudo (12 semanas), em mulheres com obesidade e síndrome metabólica, que não apresentaram alterações na composição corporal (STECKLING et al., 2018). Este benefício, porém, não foi observado após intervenção mais curta (8 semanas de HIIT) em jovens com sobrepeso/obesidade, os quais também apresentaram redução da gordura corporal e do IMC, e aumento do  $VO_{2\text{máx}}$  (OUERGHI et al., 2022).

Comparativamente, a literatura também demonstra a redução dos níveis de leptina em pessoas com obesidade, mediante a prática de outra modalidade de exercício. Brunelli et al. (2015) observaram este efeito após 24 semanas de treinamento combinado (exercício aeróbio + resistência) com sessões que duravam 60min. Comparando esse resultado ao presente estudo e à pesquisa de Steckling et al. (2018), observou-se que o HIIT também reduziu os níveis de

leptina; porém, na metade do tempo, com sessões de aproximadamente 30min e intervenção de 12 semanas. De fato, ambas as modalidades demonstraram efeitos benéficos, mas, resultados como estes parecem confirmar a característica “tempo-eficiente” do HIIT.

Neste cenário, é válido destacar que a leptina é uma adipocina envolvida na regulação do balanço energético e nos processos neuroendócrinos e inflamatórios, apresentando-se elevada em pessoas com obesidade num gradiente com classes mais elevadas de IMC. Essa condição, chamada de hiperleptinemia ou “resistência à leptina”, caracteriza-se pela inabilidade da leptina em exercer seu papel supressor do apetite, dificultando a redução de peso. Uma das causas prováveis para essa resistência, é a falha no transporte da leptina ao hipotálamo através da barreira hemato-encefálica (IZQUIERDO et al., 2019; MORAES et al., 2013).

Diante disso, a redução da leptina na população deste estudo é um achado relevante, considerando que as elevadas taxas de leptina circulante parecem ser a causa da hiperleptinemia, e que a sua redução para patamares fisiológicos é um dos grandes desafios no tratamento da obesidade (IZQUIERDO et al., 2019).

Além disso, a melhora do quadro de hiperleptinemia significa redução da atividade inflamatória crônica. Isto se deve ao fato de que a leptina exerce influência sobre células endoteliais e do sistema imune (monócitos e linfócitos), incitando a produção de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e estresse oxidativo. Ainda, sua interação com outras citocinas pró-inflamatórias promove uma modulação recíproca que sustenta a inflamação crônica (MORAES et al., 2013). A exemplo, sua interação com a resistina pode agravar as complicações metabólicas e cardiovasculares (BADOER, 2021).

A resistina, por sua vez, foi outro marcador inflamatório analisado quanto à resposta crônica ao programa de HIIT. Nesta investigação, não foram encontradas diferenças nas concentrações de resistina em relação aos valores pré-teste, em ambos os grupos. Os níveis circulantes de resistina também não modificaram em experimentos com duração de seis semanas de HIIT, em ratos obesos (MARCINKO et al., 2015), nem como efeito agudo em mulheres com sobrepeso e obesidade (VARDAR et al., 2017).

Da mesma forma, Sartor et al. (2010) não observaram alterações na resistina em indivíduos com obesidade, após uma intervenção mais curta, com duas semanas de HIIT. Contudo, mulheres com síndrome metabólica e obesidade tiveram reduções de seus níveis após 12 semanas (STECKLING et al., 2018). Em ambos os estudos, vale dizer, houve redução da gordura corporal e manutenção da massa magra, diferentemente da presente pesquisa.

É oportuno esclarecer que a resistina é uma adipocina produzida por adipócitos e, principalmente, por monócitos, macrófagos e neutrófilos, sendo-lhe recentemente atribuído

importante papel na defesa imunológica contra micróbios. No entanto, taxas elevadas dessa adipocina, no sangue, são proporcionais ao grau de obesidade (resistinemia) e têm ação pró-inflamatória e hiperglicêmica, pela ativação da via do receptor TLR4. Por outro lado, fatores como prática de exercício físico, perda de peso e mudanças na dieta podem reduzir os seus níveis (PESTEL et al., 2023; BADOER, 2021; LI et al., 2021; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

Diante dessas afirmações, e do fato de que a resistina é afetada pelo estado metabólico (resistência insulínica) e nutricional (TSAI et al., 2021; VÁZQUEZ et al., 2008), é provável que o estado de resistência insulínica e a ausência de redução de peso e adiposidade, nos participantes deste estudo, tenham afetado a resposta da resistina ao HIIT.

Dando prosseguimento às análises desta pesquisa, as dosagens de IL-6 e IL-10 também não demonstraram variação entre o pré e o pós-teste, em nenhum dos grupos. No entanto, o grupo que se exercitou demonstrou valores superiores de IL-6 após 12 semanas, em relação ao GC.

Diferentemente, em outro ensaio clínico com 12 semanas de HIIT, mulheres com obesidade e síndrome metabólica tiveram seus níveis séricos de IL-10 aumentados e os de IL-6 reduzidos, juntamente com o decréscimo no IMC, peso corporal e circunferência abdominal (STECKLING et al., 2018).

Henke et al. (2018), por sua vez, relataram o acréscimo agudo nas concentrações de IL-6 (imediatamente após a primeira e a última sessão) em mulheres com obesidade, o que foi acompanhado de redução da circunferência abdominal. O aumento da IL-6, porém, foi seguido de redução após quatro semanas de HIIT (efeito crônico), diferentemente da IL-10, que se mostrou aumentada em todas as ocasiões.

Entretanto, protocolos de HIIT com menor duração (2 semanas) demonstraram resultados divergentes, em pessoas com excesso de peso que não tiveram nenhuma modificação da composição corporal. Soltani et al. (2023) constataram aumento da taxa de IL-10, enquanto Barry et al. (2018) não verificaram alterações nos níveis de IL-10 e IL-6.

A inatividade muscular na obesidade induz a níveis basais mais elevados de IL-6 por um mecanismo de resistência à IL-6, semelhante ao observado com a leptina e a insulina (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2012). No presente estudo, os valores basais de IL-6 foram semelhantes entre os grupos, mas os níveis no pós-teste ficaram mais elevados no GI em relação ao GC.

De fato, neste estudo, não ocorreu a esperada redução dos níveis circulantes de IL-6 no GI como efeito crônico da adaptação do músculo esquelético ao treinamento. Em resposta ao

exercício físico, a IL-6 de fonte muscular parece funcionar como sensor energético, com a função de mobilizar substratos extracelulares e aumentar sua disponibilidade durante o esforço. Assim, a quantidade de glicogênio muscular pré-exercício serve como gatilho para a transcrição gênica de IL-6 (BAY; PEDERSEN, 2020; PETERSEN; PEDERSEN, 2005). No entanto, segundo Pedersen e Febbraio (2012), o músculo treinado é menos dependente da reserva intramuscular de glicogênio e dos níveis de glicose plasmática, pelo fato de utilizar a gordura como substrato energético, o que reduz cronicamente os níveis circulantes de IL-6.

É possível que os resultados desta pesquisa, que diferem dos estudos de Steckling et al. (2018) e Henke et al. (2018), devam-se às alterações antropométricas, especialmente à redução da circunferência abdominal, observada pelos autores citados e não na pesquisa em questão. Este fato pode ter influenciado na variação da IL-6 entre os níveis iniciais e finais. Isto se fundamenta no fato de que o tecido adiposo, principalmente o visceral, é progenitor de IL-6 e, portanto, a redução da adiposidade central pode colaborar para a modulação negativa desta citocina (GLEESON et al., 2011; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

A IL-6 é uma citocina produzida por fibroblastos, células endoteliais, adiposas, musculares e leucócitos (predominantemente monócitos), com maiores concentrações associadas à obesidade. Sua função pode variar conforme a fonte da qual é secretada, sendo pró-inflamatória quando produzida pelo tecido adiposo (subcutâneo e visceral), com ação antagonista à adiponectina e sinérgica com o TNF $\alpha$ . Por outro lado, quando secretada pelo músculo, fígado e tecido adiposo marrom, assume uma função anti-inflamatória e sensibilizadora da insulina, indiretamente, por estimular a produção de IL-10 e a inibição de TNF $\alpha$  induzida por lipopolissacarídeos (PESTEL et al., 2023; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

Sendo assim, os resultados apresentados em relação à IL-6 devem ser analisados com cautela, visto que esta citocina tem funções de caráter ambíguo. As maiores concentrações de IL-6 nos praticantes de HIIT após 12 semanas, em comparação ao GC, podem não representar, necessariamente, um desfecho negativo. Por um lado, podem representar maior atividade pró-inflamatória associada ao excesso de adiposidade central e à resistência insulínica dos participantes, bem como a incapacidade do HIIT em reverter este quadro. Ao contrário, podem refletir o aumento de sua secreção pelo músculo esquelético, com perfil anti-inflamatório, a julgar pelo aumento da massa magra do GI, no pós-teste. Neste estudo, porém, as dosagens de IL-6 em sangue periférico não permitiram esclarecer esses questionamentos.

Em relação à IL-10, esta é uma citocina com ação anti-inflamatória capaz de inibir um amplo espectro de citocinas pró-inflamatórias como TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  produzidas por

células imunes, especialmente os monócitos/macrófagos. Por regular a inflamação e otimizar a ação da insulina, está associada à diminuição da resistência insulínica. Em contrapartida, a combinação de deficiência de IL-10 e inflamação sistêmica está diretamente correlacionada com disfunções da função mitocondrial e o metabolismo lipídico, em modelos animais e humanos (DE-LIMA-JÚNIOR et al., 2019; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

Os níveis circulantes de IL-10 pós-exercício estão relacionados ao efeito anti-inflamatório do treinamento físico, e a sua produção em resposta ao exercício é estimulada pela ação da IL-6 (BAY; PEDERSEN, 2020). A IL-6, porém, não sofreu variação significativa após 12 semanas no GI, neste estudo, o que pode ter influenciado os níveis de IL-10 no pós-teste.

Quanto às controvérsias observadas na resposta da IL-10 ao exercício, entre diferentes estudos, Barry et al. (2018) sugeriram a possibilidade de haver uma resistência inicial subsequente ao HIIT, compensada por um estímulo mais prolongado. Este fato, segundo eles, explicaria o seu aumento observado após intervenções mais longas em alguns estudos. Assim, pode ser que a duração da intervenção com HIIT, proposta nesta pesquisa, não tenha sido suficiente para provocar modificações na IL-10.

Diante desses fatos e das divergências nos achados científicos, Barry et al. (2018) também ressaltaram a necessidade de novos estudos analisarem os mecanismos de funcionamento das citocinas, e não apenas dosar suas concentrações, a fim de melhor entender a imunologia do exercício físico.

No campo do imunometabolismo, outra adipocina importante para sua regulação é a adiponectina, conhecida pela capacidade de reverter a disfunção metabólica devido a sua ação anti-inflamatória. Deste modo, ela se encarrega de suprimir a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, melhorar a sensibilidade à insulina, e modular a função e a polarização de macrófagos. No entanto, suas concentrações no sangue e no tecido adiposo estão diminuídas nas pessoas com obesidade, resultante do estado de hipóxia e estresse oxidativo, e do excesso de fatores pró-inflamatórios como o TNF $\alpha$ , a IL-6 e a hiperleptinemia, os quais inibem sua produção (MORAES et al., 2013; OUCHI et al., 2011).

Na pesquisa em questão, a adiponectina foi outro marcador anti-inflamatório que não apresentou melhora significativa após 12 semanas, em ambos os grupos, diferentemente do que se esperava. Confrontando os resultados dessa pesquisa com outras observações clínicas, foram encontradas algumas divergências em populações com excesso de peso ou obesidade.

Em populações com obesidade e síndrome metabólica, intervenções com 12 semanas de HIIT promoveram o aumento das dosagens de adiponectina em mulheres (STECKLING et al., 2018), mas não em amostra composta por ambos os gêneros (RELJIC et al., 2022). Da

mesma forma, não foram encontradas mudanças nas concentrações de adiponectina em resposta a programas de HIIT de menor duração, entre duas e oito semanas, em indivíduos com excesso de peso (SOLTANI et al., 2023; BARRY et al., 2018; SAGHEBJOO et al., 2019; OUERGHI et al., 2022).

Dentre as pesquisas citadas, somente aquelas com oito ou 12 semanas de intervenção promoveram reduções no peso corporal, IMC ou circunferência abdominal, embora sem mudanças na massa magra (OUERGHI et al., 2022; RELJIC et al., 2022; STECKLING et al., 2018). Nos demais estudos (SOLTANI et al., 2023; SAGHEBJOO et al., 2020; BARRY et al., 2018), assim como no presente, não ocorreram modificações antropométricas e na composição corporal dos indivíduos após a intervenção.

Entretanto, neste estudo, houve aumento da circunferência abdominal em ambos os grupos, o que pode ter interferido na resposta da adiponectina ao exercício, considerando que ela se correlaciona negativamente com a gordura visceral (OUCHI et al., 2011). Porém, apesar do aumento da circunferência abdominal e da inalteração da adiponectina, houve melhora da resistência insulínica no GI. Isto leva a crer na influência de outros fatores sobre os resultados da adiponectina.

Neste sentido, ressalta-se que a adiponectina e a insulina assemelham-se na função de reduzir a hiperglicemia no músculo esquelético e no fígado, assegurando a homeostase glicêmica (WOOTEN et al., 2022; OUCHI et al., 2011). Mas, segundo Nielsen et al. (2016), a ação da adiponectina parece depender da demanda metabólica, não sendo necessária em situações em que o nível de atividade física garante a sensibilidade à insulina, como no caso dos praticantes de HIIT deste estudo, que tiveram melhora da resistência insulínica.

Além disso, pesquisadores destacaram a importância de se avaliar a adiponectina em sua isoforma de alto peso molecular. O fato, é que esta isoforma apresenta maior atividade biológica do que a adiponectina total e representa quase 50% da adiponectina circulante, e porque, ambas, apresentam limiares diferentes para que ocorram mudanças (PESTEL et al., 2023; WOOTEN et al., 2022). Sendo assim, a dosagem da adiponectina total, neste estudo, pode não ter refletido adequadamente a resposta desta adipocina ao programa de HIIT.

O efeito do HIIT, neste estudo, também foi testado sobre as concentrações de irisina, uma citocina de ação anti-inflamatória e termogênica. Sua secreção tem sido atribuída aos adipócitos, mas predominantemente aos músculos em contração (cerca de 72%), motivo pelo qual é chamada de adipomiocina (BONFANTE et al., 2015). Entretanto, Mai et al. (2020), ressaltaram que a produção de irisina se torna predominante no tecido adiposo branco quando há excesso de adiposidade e distúrbio metabólico.

A irisina de fonte muscular é sintetizada a partir da clivagem da fibronectina tipo III contendo a proteína 5 (FNDC5), que tem sua expressão aumentada pelo estímulo do coativador-1 $\alpha$  do PPAR $\gamma$  (PGC1 $\alpha$ ). A irisina, por sua vez, ativa a proteína descopladora 1 (UCP1) e estimula a oxidação de ácidos graxos nas mitocôndrias. Este mecanismo explica o efeito termogênico da irisina e a sua ação no escurecimento do tecido adiposo branco, o que promove o aumento do gasto energético e melhorias metabólicas (PANATI; SUNEETHA; NARALA, 2016; BONFANTE et al., 2015).

Nesta pesquisa, ao contrário do que se esperava, as concentrações sanguíneas de irisina não demonstraram alteração no final das 12 semanas, em nenhum dos grupos. Consultando a literatura, poucos estudos foram encontrados sobre a resposta da irisina ao HIIT, especialmente em adultos com obesidade; e os ensaios clínicos randomizados que foram identificados, demonstraram resultados divergentes.

A exemplo disso, protocolos de oito semanas promoveram o aumento dos níveis de irisina em homens com sobrepeso e obesidade (HAGHIGHI et al., 2022), enquanto um programa de 12 semanas provocou a sua diminuição em homens e mulheres com obesidade grave (D'AMURI et al., 2022). Um aspecto comum entre os dois estudos foi a redução do peso e da gordura corporal, o que não foi observado no presente estudo.

Experimentos com HIIT em ratos obesos também divergem quanto aos achados, nos quais se observaram o aumento da irisina após quatro semanas (PAIVA et al., 2023) e a manutenção dos seus níveis depois de seis semanas (MARCINKO et al., 2015).

O efeito anti-inflamatório que se espera da atividade física pode ser atribuído, em parte, ao potencial da irisina de reduzir a ativação de macrófagos e a secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ), pelo mecanismo de regulação negativa da via TLR4/MyD88 e, conseqüentemente, do NF-k $\beta$  (MAZUR-BIALY; POCHEĆ; ZARAWSKI, 2017). Entretanto, neste estudo, a irisina parece não ter contribuído para reduzir a inflamação da população estudada, o que pode ser atribuído a alguns fatores.

Segundo Bonfante et al. (2015), a contração muscular exerce efeito agudo sobre a secreção da irisina pelo músculo esquelético, motivo pelo qual alguns estudos com exercício crônico não observam aumentos dessa miocina. Não obstante, eles sugeriram que se investigue o padrão de secreção da irisina cronicamente. Além disso, segundo os mesmos autores, outro fator influenciador é o horário de coleta, pois o pico de irisina no sangue ocorre em torno de 9h da manhã e, nesta pesquisa, a coleta ocorreu mais cedo.

Combinados, esses fatores podem ter afetado a secreção da irisina neste estudo. Isto parece provável ao considerar que os valores médios de irisina, neste estudo, foram

expressivamente menores do que aqueles relatados em outras pesquisas com pessoas que tinham obesidade (3,87-6,47 ug/mL), inclusive na categoria grave (25,3 ng/mL) (D'AMURI et al., 2022; HAGHIGHI et al., 2022; MAI et al., 2020).

Alguns argumentos encontrados na literatura, talvez, possam explicar as divergências no comportamento dos parâmetros inflamatórios entre os estudos citados, e também na comparação com a presente pesquisa. Neste sentido, segundo Pestel et al. (2023), as adipocinas interagem entre si nos diferentes tecidos que, por sua vez, também estão interconectados. Essa *network* influencia a fisiopatologia dos distúrbios metabólicos, assim como pode determinar as respostas fisiológicas de parâmetros inflamatórios. Portanto, a melhora metabólica não depende exclusivamente da atividade de uma única adipocina.

Essas afirmações encontram respaldo em estudos que observaram o efeito de citocinas como a IL-10, IL-6 e a irisina, na inibição da atividade do TNF $\alpha$  (BARRY et al., 2018), ou que detectaram correlações entre algumas citocinas (SOLTANI et al., 2023). Da mesma forma, a interação entre adipocinas é corroborada pela constatação de *crosstalk* entre resistina e outras citocinas. A exemplo, observa-se a interação da resistina com a leptina na ativação do sistema nervoso simpático, e na modulação da ingesta calórica e da secreção de insulina (BADOER, 2021). Ainda, a resistina também pode interagir com a IL-6 e o TNF $\alpha$  na indução da resistência insulínica (VÁZQUEZ et al., 2008).

Além da influência do *crosstalk* entre as adipocinas na resposta ao exercício, deve-se considerar que indivíduos com valores basais mais elevados podem apresentar maiores mudanças nos desfechos após um programa de treinamento físico, em comparação àqueles com valores menores (BRUNELLI et al., 2015). Neste estudo, porém, as análises iniciais mostraram que os grupos GC e GI eram semelhantes quanto aos desfechos analisados.

Ainda, de acordo com Gleeson et al. (2011), o efeito anti-inflamatório provocado pelo exercício físico abrange uma série de mecanismos, que envolvem: o decréscimo de gordura visceral; a redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo músculo, devido a ação das miocinas anti-inflamatórias; a regulação negativa da expressão dos receptores TLR em monócitos e macrófagos; a diminuição do número de leucócitos pró-inflamatórios circulantes (especialmente os monócitos); e a inibição da infiltração de células imunes e de sua polarização dentro do tecido adiposo.

Neste estudo, porém, não foi possível controlar todos esses fatores que, em conjunto, podem influenciar a complexa resposta imunometabólica ao exercício. Supõe-se que, talvez, seja necessário maior tempo de intervenção para que a homeostase metabólica seja restaurada



e repercussões mais expressivas aconteçam nos parâmetros inflamatórios da população com obesidade.

8.2 Prevalência de responsividade entre os grupos, nos parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e nas enzimas antioxidantes.

Em se tratando da população com obesidade grave, como a deste estudo, é importante notar a existência de grande variabilidade interindividual em termos de complicações clínicas e comorbidades, as quais podem afetar a resposta individual ao treinamento físico (BELL et al., 2022). Esse fato foi considerado neste estudo, ao analisar os resultados do ponto de vista da prevalência de responsividade, ao contrário de muitas pesquisas que analisam os efeitos de intervenções com exercício, exclusivamente, sob a perspectiva de medidas de tendência central e dispersão dos dados.

A análise de responsividade, conforme Bonafiglia et al. (2016), leva em consideração a ampla variedade interindividual nas respostas ao treinamento físico, uma vez que, sob o mesmo estímulo, os indivíduos podem demonstrar respostas positivas (respondentes ou responsivos), negativas ou inalteradas (não-respondentes).

Inicialmente, neste estudo, a análise dos marcadores metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes, revelou grande heterogeneidade na responsividade ao programa de HIIT, de modo geral. A proporção de respondentes no GI variou de 12,5% a 79,2% conforme o desfecho analisado, sugerindo que pode haver variação na resposta individual ao exercício físico de acordo com o parâmetro observado.

Essa variação também foi observada por Delgado-Floody et al. (2022), ao analisar mulheres com obesidade grave e síndrome metabólica não-respondentes ao treinamento combinado. Analisando desfechos como PAS, HDL-C e glicemia de jejum, eles observaram uma taxa de não-resposta que variou de 47% a 100% entre os grupos com síndrome metabólica leve e severa, corroborando a ideia de variabilidade na responsividade.

De acordo com Bell et al. (2022), é recomendado que se relate a responsividade a uma ampla gama de variáveis, pois o fato de não haver resposta positiva para um parâmetro específico não significa que não ocorrerá em outros desfechos relacionados à saúde.

Neste sentido, a análise da responsividade neste estudo demonstrou que o GI teve boa proporção de respondentes em quase todos os parâmetros analisados, considerando que mais da metade dos indivíduos responderam positivamente a todos os parâmetros de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes, e a alguns marcadores inflamatórios (leptina e adiponectina)

e metabólicos (insulinemia, QUICKI e HOMA-IR). Além disso, mais de um terço dos praticantes de HIIT foram responsivos à glicemia de jejum e à resistina. Esses resultados apontam para um possível potencial de melhora desses parâmetros no grupo que fez exercício, o que foi confirmado na análise dos valores médios.

Porém, o período de 12 semanas de HIIT não foi suficiente para promover uma responsividade significativamente diferente em todos esses marcadores, comparativamente ao GC. Na comparação com o GC, o GI apresentou frequências significativamente maiores de respondentes somente para as variáveis TBA-RS, conteúdo total de sulfidrilas e CAT, e uma tendência ao aumento da SOD, o que foi corroborado pela análise de médias.

Por outro lado, as taxas de responsividade para GSH-Px e carbonilas não foram diferentes entre os grupos, apesar das médias terem indicado diferença estatística. O motivo para esta divergência pode ser o fato de que a classificação de responsividade está relacionada ao tamanho do efeito e, portanto, somente aqueles que atenderam ao ponto de corte estabelecido (0,20) é que foram considerados responsivos.

A questão da responsividade e da não-responsividade individual a programas de intervenção com exercícios tem despertado o interesse científico em relação a alguns parâmetros de saúde. Entretanto, com base nas buscas realizadas, existem poucas pesquisas sobre a frequência de responsividade a programas de exercícios físicos, incluindo o HIIT, com desfechos de saúde.

Dentre os estudos encontrados, a responsividade para HOMA-IR foi verificada após treinamento com HIIT em mulheres com sobrepeso e resistência insulínica leve e severa, respectivamente, com taxas entre 55% e 75% (ÁLVAREZ et al., 2017a). Analisando mulheres com excesso de peso e resistência insulínica submetidas a treinamento de resistência (TR) e HIIT, os mesmos autores observaram uma taxa de responsivos para glicemia igual a 44,5%, e maiores para insulinemia (88,9%) e HOMA-IR (88,9%) no grupo HIIT (ÁLVAREZ et al., 2017b).

Comparativamente, as taxas de responsividade do GI para insulinemia (75%) e HOMA-IR (66,7%), desta pesquisa, ficaram dentro da margem encontrada ou um pouco abaixo dos estudos citados. Neste estudo, as proporções demonstraram que mais da metade dos praticantes de HIIT responderam positivamente nestas variáveis, assim como em relação ao índice de sensibilidade à insulina (QUICKI = 66,7%). Quanto à responsividade do GI para glicemia, o valor encontrado nesta investigação (37,5%) ficou abaixo do valor encontrado por Álvarez et al. (2017b), mas representa uma resposta positiva em mais de um terço dos indivíduos, o que merece ser valorizado.

No entanto, a análise das proporções de respondentes mostrou que nenhum desses parâmetros metabólicos citados foi estatisticamente diferente entre o GI e o GC, confirmando o que demonstrou a análise baseada nas médias. Considerando, porém, que o GI melhorou o quadro de resistência insulínica após 12 semanas, acredita-se que o HIIT tenha potencial para melhorar o metabolismo da glicose e que, talvez, um período maior de intervenção fosse necessário para se observar mudanças de maior magnitude.

A prevalência de respondentes entre os grupos GC e GI também foi verificada em relação aos marcadores inflamatórios. Nesta análise, somente a IL-6 apresentou tendência a ser diferente no GI, comparado ao GC, de forma semelhante ao que foi verificado na análise dos valores médios, onde o único parâmetro a apresentar diferença entre os grupos foi a IL-6.

De outro ponto de vista, os achados deste estudo também mostraram que houve uma parcela dos integrantes do GI que não responderam positivamente ao tratamento com exercícios. Essa taxa de não-resposta ao treinamento físico é reconhecida na literatura e se apresenta, muitas vezes, elevada para alguns parâmetros de saúde e de condicionamento físico. A exemplo, pesquisas apontaram índices de não-responsividade acima de 50% para glicemia (ÁLVAREZ et al., 2017b) e de 40% para aptidão cardiorrespiratória (WEATHERWAX et al., 2016). Na presente pesquisa, os maiores índices de não-responsividade foram para IL-10 (87,5%), IL-6 (83,3%) e SOD (76,9%).

A ausência de responsividade ao exercício físico tem sido analisada há bastante tempo por alguns pesquisadores e encontra apoio na ideia da variabilidade interindividual, confirmada no *HERITAGE Family Study* (BOUCHARD et al., 1999). Com base em fortes evidências, Bouchard e Rankinen (2001) sustentaram a ideia de heterogeneidade na resposta de fatores de risco à atividade física regular, afirmando que os principais determinantes dessa responsividade não são variáveis como idade, sexo e etnia, mas fatores como agregação familiar e o nível inicial de um fenótipo (pré-treino). Digno de nota, a ideia da influência de fatores genéticos neste contexto também foi defendida em outros estudos (BELL et al., 2022; BOUCHARD, 2012).

Sobre esta questão, Bell et al. (2022) sugeriram o termo “responsivos teimosos” (*stubborn responders*) no lugar de “não-responsivos”, por entenderem que uma resposta adversa inicial pode ser transitória e revertida com a readequação de estímulos mais apropriados.

Essa ideia foi anteriormente defendida por Montero e Lundby (2017), os quais comprovaram melhorias na aptidão cardiorrespiratória de não-respondentes após incrementos semanais no volume de exercício. Corroborando, Patel, Slentz e Kraus (2011) abordaram o fator dose-resposta do exercício, ressaltando que a quantidade ideal para prevenir ou melhorar a aptidão

física e a disfunção metabólica é individual. Assim, depende de diversos aspectos, como dieta, perfil genético e medicações, bem como da variedade de parâmetros metabólicos em questão.

Nesta lógica, pode ser que as taxas de não-responsivos neste estudo se devam a algum destes fatores citados anteriormente como, por exemplo, o uso de medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes, identificado em alguns participantes.

Além disso, a heterogeneidade da população com obesidade, no que se refere ao tempo em que estão expostos ao excesso de adiposidade e, conseqüentemente, à presença e gravidade das comorbidades, é outro fator que pode ser responsável pela variabilidade na resposta ao exercício. No entanto, observou-se que, em média, os grupos deste estudo apresentaram semelhanças quanto ao tempo de exposição à obesidade.

Outro fator que pode influenciar a taxa de não responsividade são os hábitos alimentares. Neste estudo, a comparação dos grupos no *baseline* foi apresentada e mostrou diferenças na frequência de consumo de gorduras saturadas entre o GC e o GI. Essa diferença entre os grupos se manteve no final do período de 12 semanas (dados não apresentados).

É possível que a diferença de consumo nas gorduras saturadas entre os grupos tenha influenciado as taxas de responsividade neste estudo. Esta afirmação se baseia em evidências sobre a influência negativa do consumo elevado deste grupo alimentar sobre o metabolismo lipídico hepático, a microbiota intestinal e o tecido adiposo, com conseqüente risco para a saúde metabólica e cardiovascular (IZAR et al., 2021). Entretanto, este resultado deve ser visto com cautela, considerando que o instrumento utilizado nesta análise (QFA) não possibilitou identificar as quantidades ingeridas.

Nesta pesquisa, todos os participantes foram orientados a manter sua dieta habitual durante o período de 12 semanas. Entretanto, a análise dos hábitos alimentares, no início e ao final deste período, demonstrou que houve algumas mudanças no padrão alimentar de ambos os grupos (GC e GI). As frequências no consumo de alguns grupos alimentares modificaram ( $p < 0,05$ ), tanto no GC (frutas/vegetais, lácteos e álcool) quanto no GI (frutas/vegetais, proteínas, gorduras insaturadas e álcool) (dados não apresentados).

O tabagismo, por sua vez, também é um fator de risco cardiovascular que poderia influenciar os resultados deste estudo, especialmente em relação ao estresse oxidativo e a inflamação metabólica, de acordo com a literatura (CALIRI; TOMMASI; BESARATINIA, 2021). Entretanto, nenhum participante relatou o hábito de fumar, descartando-se, assim, a influência dessa variável.

Vale citar que, neste estudo, os níveis de estresse percebido e de atividade física, assim como o comportamento sedentário (tempo sentado) também foram analisados. Acredita-se não

ter havido influência dos níveis iniciais de atividade física e estresse percebido, uma vez que estas variáveis se mostraram semelhantes entre os grupos no início da pesquisa. Todavia, a tendência do GI em apresentar menor tempo sentado e melhor desempenho no teste de caminhada (TC6), no *baseline*, pode indicar uma pré-disposição deste grupo à atividade física. Talvez, este tenha sido um fator que influenciou a escolha dessas pessoas pelo grupo com HIIT.

De modo geral, os resultados sobre a responsividade mostraram que o programa de HIIT provocou respostas positivas no GI após 12 semanas, mesmo naqueles desfechos em que não foram observadas mudanças significativas nos valores médios.

Conforme Bell et al. (2022), o entendimento sobre a variação na responsividade ao treinamento físico fica limitado na prática convencional de apresentar somente as medidas de tendência central e dispersão, negligenciando as respostas individuais aos programas de exercício. Dessa forma, os resultados podem não ser aplicáveis a todos porque não representam a variabilidade individual.

### 8.3 Efeito mediado do HIIT sobre os parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes.

Considerando que o efeito direto do HIIT promoveu melhoras nos parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, HOMA-IR, e nos níveis de leptina e insulina, procurou-se investigar o papel de potenciais mediadores nesta relação.

Entretanto, o efeito mediado do HIIT, por mediadores antropométricos como o IMC, circunferência abdominal, massa gorda e massa magra, e o percentual de gordura, não foi confirmado na análise de mediação.

Para fins de comparação, foi encontrado apenas um estudo com crianças que analisou a influência de potenciais mediadores antropométricos no efeito do HIIT sobre um desfecho semelhante ao da presente pesquisa. O estudo mostrou que a circunferência abdominal mediou em 38% o efeito do HIIT (6 semanas) sobre o índice HOMA-IR de crianças insulinoresistentes e com excesso de peso (ÁLVAREZ et al., 2018). Outro estudo com HIIT, mas com desfecho diferente, também demonstrou efeito de mediação das massas magra e gorda sobre a relação da aptidão cardiorrespiratória com a pressão arterial sistólica, em adolescentes eutróficos (DOMARADZKI; KOZLENIA; POPOWCZAK, 2022).

Considerando o exercício físico, de modo geral, a literatura confirma a influência de variáveis antropométricas na mediação dos seus efeitos sobre desfechos clínicos, em estudos com diferentes delineamentos. Numa coorte de um ano, Cárdenas-Fuentes et al. (2021)

observaram que a variação no escore inflamatório em função do efeito da atividade física diária foi mediada pelo IMC (26%) e a circunferência abdominal (13%), em indivíduos eutróficos de meia-idade.

O estudo transversal de Pillay et al. (2015), com adultos eutróficos, também constatou a influência mediadora de variáveis antropométricas na relação da atividade física diária com marcadores metabólicos e clínicos (pressão arterial, colesterol total e glicose). O efeito de mediação variou conforme o desfecho clínico, para o percentual de gordura (27-60%), circunferência abdominal (23-52%) e IMC (19-26%).

Num estudo longitudinal com crianças com excesso de peso, o percentual de gordura influenciou o efeito de um programa multicomponente com exercícios sobre os valores de glicose (24%) e HDL-c (30%) (BRAND et al., 2020).

Apesar da falta de estudos sobre mediação relacionando o HIIT com os mesmos desfechos clínicos e a população deste estudo, as pesquisas encontradas mostraram que os indicadores antropométricos apresentam um potencial para mediar os efeitos do treinamento físico. Diante disso, uma possível explicação para a ausência do efeito de mediação neste estudo, pode ser o fato de que os potenciais mediadores investigados não tenham sofrido alterações suficientes a ponto de influenciar o efeito da intervenção sobre as variáveis dependentes.

É possível que estudos com maior tamanho amostral e intervenções de maior duração permitam observar maiores modificações na composição corporal e, assim, possibilitem compreender melhor os efeitos diretos e indiretos do HIIT sobre os desfechos analisados. Além disso, esse entendimento pode ser ampliado a partir da investigação dos mecanismos moleculares subjacentes à metainflamação, o que se constitui numa importante lacuna científica.

Por fim, esta pesquisa analisou a complexa relação entre a resposta redox, inflamatória, metabólica e o exercício físico, baseado num protocolo de alta intensidade como o HIIT. Ao investigar mecanismos preliminares que se manifestam no microambiente celular e estão envolvidos na metainflamação, este estudo contribuiu para o entendimento dos efeitos do HIIT sobre desfechos primordiais para o controle de doenças metabólicas e cardiovasculares na obesidade.

De modo geral, os resultados deste estudo sustentam a recomendação do HIIT na prevenção e tratamento da metainflamação, mas a extrapolação dos resultados restringe-se à população com obesidade grave.

#### 8.4 Limitações e pontos fortes do estudo

De modo geral, os achados deste estudo devem ser analisados com cautela, visto que algumas limitações podem ter afetado algumas análises. O baixo tamanho amostral é um fator a ser considerado, especialmente porque alguns dados demonstraram grande dispersão dentro dos grupos. A dificuldade de recrutar e manter os participantes no estudo foi uma das dificuldades encontradas durante a pesquisa, principalmente devido ao quadro de instabilidade emocional dos mesmos.

No entanto, é comum encontrar intervenções desta natureza com tamanhos amostrais entre 10 e 20 participantes, considerando-se os estudos analisados. Além disso, a grande dispersão de alguns dados deste estudo pode estar relacionada à variabilidade interindividual. Esta variabilidade é intrínseca à natureza dos dados biológicos e característica da população com obesidade, que apresenta diferentes perfis de comorbidades.

A falta de randomização e o período restrito de intervenção (12 semanas) também foram limitações observadas. A amostragem por conveniência, porém, foi necessária para assegurar a adesão dos participantes. Acredita-se que a livre escolha dos grupos colaborou para a adesão à pesquisa, além de contribuir com o bem-estar dos participantes.

Quanto ao tempo de intervenção, é possível que programas de treinamento com maior duração permitam mudanças de maior magnitude nos desfechos analisados e maior responsividade. Neste estudo, a proposta de uma intervenção mais longa foi impossibilitada por motivos financeiros e pelo pouco tempo disponível para a execução da intervenção. Por estes motivos, optou-se por um protocolo de 12 semanas.

Os hábitos alimentares dos participantes foi uma questão considerada neste estudo, considerando sua influência na saúde metabólica e cardiovascular (IZAR et al., 2021). Contudo, o instrumento aplicado (QFA) para analisar esta variável restringiu-se à observação da frequência de consumo dos grupos alimentares entre os grupos (GC e GI), e não permitiu identificar as quantidades consumidas. Assim, tendo essa análise baseada somente em proporções, não foi possível verificar com clareza em quais categorias de consumo os grupos se diferenciaram. Ainda assim, esses resultados permitiram observar o comportamento alimentar dos participantes de ambos os grupos ao longo do tempo.

Outro fator importante a se considerar foi o ciclo menstrual, que também não foi controlado neste ensaio clínico, o que pode ter afetado alguns resultados, uma vez que as fases folicular e lútea podem apresentar *status* inflamatórios diferenciados (MINUZZI et al., 2022).

Em conjunto, as limitações apresentadas podem ter influenciado as respostas ao treinamento físico e, portanto, exigem precaução na extrapolação dos resultados desta pesquisa para a população adulta com obesidade grave.

Por outro lado, alguns pontos fortes podem ser destacados nesta pesquisa, como a análise de diversos parâmetros bioquímicos subjacentes à metainflamação numa população específica de indivíduos com obesidade grave. A escassez de estudos com essa característica dificultou algumas comparações, porém, ressaltou a relevância de estudos como o presente.

O uso da análise de responsividade também é um ponto forte a se destacar, levando em consideração a variabilidade interindividual nas respostas ao exercício. Ainda, a escolha do protocolo de HIIT foi um diferencial, considerando a escassez de estudos com este protocolo na população com obesidade grave. Além disso, o estudo mostrou que o HIIT pode ser realizado com segurança por pessoas nesta condição de saúde.

O apoio psicológico e as orientações sobre educação alimentar também foram contribuições importantes desta pesquisa. Com essas ações, foi possível oferecer o mínimo de suporte à saúde mental dos participantes, e equalizar seu nível de conhecimento sobre alimentação saudável.

O estudo da metainflamação na obesidade grave sob o enfoque do estado redox também confere relevância a este estudo. Sendo um mecanismo subjacente às disfunções metabólicas e que está implicado na propagação sistêmica da inflamação crônica, a constatação de que o HIIT pode promover melhorias neste nível é de grande importância.

A obesidade grave emerge de um contexto em que não se observa melhora na incidência desta enfermidade ao redor do mundo. Ao contrário, essa doença segue avançando em número e gravidade. Portanto, estudos que indiquem caminhos para promover melhorias na saúde das pessoas que vivem com obesidade são úteis dos pontos de vista clínico, científico e da saúde pública.



## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De modo geral, os resultados deste estudo mostraram que o HIIT foi eficaz na melhora de diversos parâmetros da metainflamação em indivíduos com obesidade grave, especialmente aqueles relacionados ao estado redox. Ainda, a melhora metabólica observada nos indivíduos que fizeram exercício ocorreu sem modificações na adiposidade corporal, e com apenas 12 semanas de treinamento.

A presente pesquisa corroborou algumas evidências no campo de estudo do exercício x obesidade, na medida em que demonstrou a eficácia e a segurança de um programa de exercícios de alta intensidade para o tratamento coadjuvante das pessoas com obesidade severa e algumas comorbidades controladas. O delineamento deste estudo permitiu comprovar alguns benefícios à saúde metabólica e ao estado redox da população pesquisada em resposta ao HIIT baseado em exercícios com sustentação do peso corporal e sem equipamentos, e que requer pouco tempo para sua prática. Ademais, demonstrou êxito no uso de um protocolo de exercício pouco utilizado em populações com doenças crônicas, na proporção 2:1. Em conjunto, tais questões ressaltaram o aspecto inovador desta pesquisa e confirmaram a característica “tempo-eficiente” do HIIT.

Do ponto de vista social, a utilização de um programa de exercícios com as características do HIIT aplicado neste estudo apresenta a vantagem de não exigir nenhum equipamento para sua execução, podendo ser realizado em qualquer espaço e com pouco recurso financeiro. Deste modo, este tipo de treinamento pode ser reproduzido no modelo de atenção básica à saúde que valorize o exercício físico como fator protetor ou como componente do tratamento das pessoas que vivem com obesidade. Ao considerar os gastos públicos com medicamentos, internações, atendimentos e cirurgias destinadas aos indivíduos com obesidade grave, o investimento na vida ativa desta população pode representar economia aos cofres públicos, considerando que se trata de uma doença crônica que tende à recidiva.

Sendo assim, os achados desta investigação indicam que o HIIT é promissor no âmbito da prevenção primária e secundária da obesidade, o que é muito importante ao se considerar a escalada da prevalência desta enfermidade no mundo, e o concomitante agravamento do quadro de comorbidades. Por fim, é válido ressaltar o impacto positivo do programa de HIIT na saúde mental dos participantes do estudo, detectado nas suas narrativas de bem-estar físico e emocional. Tal constatação sugere que o HIIT pode auxiliar no tratamento dos transtornos de ansiedade, desânimo e baixa autoestima observados nas pessoas com obesidade e que sofrem com o estigma social desta doença.

## REFERÊNCIAS

- ABEP. **Critério de classificação econômica Brasil**. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2021. Disponível em: <[www.abep.org](http://www.abep.org)>. Acesso em: 24 jun. 2021.
- ABESO. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016**. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016.
- ACSM. **High-intensity interval training**. American College of Sports Medicine. Disponível em: <<https://www.acsm.org/docs/default-source/files-for-resource-library/high-intensity-interval-training>>. Acesso em: 4 maio. 2023.
- ACSM. Benefits and risks associated with physical activity. Em: **Guidelines for exercise testing and prescription**, American College of Sports Medicine, 11. ed. [s.l.] Wolters Kluwer Health, 2021. p. 1–546.
- AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in enzymology**, v. 105, p. 121–126, 1984.
- AKHTER, N. et al. Oxidative stress induces expression of the Toll-like receptors (TLRs) 2 and 4 in the human peripheral blood mononuclear cells: Implications for metabolic inflammation. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 53, n. 1, p. 1–18, 2019.
- AKSENOV, M. Y.; MARKESBERY, W. R. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, v. 302, p. 141–145, 2001.
- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- ALLEN, R. G.; TRESINI, M. Oxidative stress and gene regulation. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 28, n. 3, p. 463–499, 2000.
- ÁLVAREZ, C. et al. Effects and prevalence of nonresponders after 12 weeks of high-intensity interval or resistance training in women with insulin resistance: a randomized trial. **J Appl Physiol**, v. 122, p. 985–996, 2 fev. 2017b.
- ÁLVAREZ, C. et al. Prevalence of non-responders for glucose control markers after 10 weeks of high-intensity interval training in adult women with higher and lower insulin resistance. **Frontiers in Physiology**, v. 8, n. 7, p. 1–12, 6 jul. 2017a.
- ÁLVAREZ, C. et al. Metabolic effects of resistance or high-intensity interval training among glycemic control-nonresponsive children with insulin resistance. **International Journal of Obesity**, v. 42, n. 1, p. 79–87, 1 jan. 2018.
- AMIRKHIZI, F. et al. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women? **ARYA Atherosclerosis Journal**, v. 2, n. 4, p. 1–4, 2007.
- ANTUNES, B. DE M. et al. Immunometabolism and exercise: New avenues. **Motricidade**, v. 13, n. 1, p. 85–98, 2017.

APOSTOLOPOULOS, V. et al. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. **Molecular Nutrition and Food Research**Wiley-VCH Verlag, , 1 jan. 2016.

ATS. American Thoracic Statement Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 111–117, mar. 2002.

BADOER, E. Cardiovascular and metabolic crosstalk in the brain: leptin and resistin. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 1–10, 18 fev. 2021.

BAOTHMAN, O. A. et al. The role of gut microbiota in the development of obesity and Diabetes. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 108, p. 1–8, 18 jun. 2016.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. 1. ed. São Paulo: Edições 70, 2016.

BARRY, J. C. et al. Short-term exercise training alters leukocyte chemokine receptors in obese adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 49, n. 8, p. 1631–1640, 1 ago. 2017.

BARRY, J. C. et al. Short-term exercise training reduces anti-inflammatory action of interleukin-10 in adults with obesity. **Cytokine**, v. 111, p. 460–469, 1 nov. 2018.

BAY, M. L.; PEDERSEN, B. K. Muscle-organ crosstalk: focus on immunometabolism. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 1–8, 9 set. 2020.

BELL, L. R. et al. Stubborn exercise responders – where to next? **Sports**, v. 10, n. 95, p. 1–11, 1 jun. 2022.

BLOOMER, R. J. Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. Em: MAKOWSKI, G. S. (Ed.). **Advances in Clinical Chemistry**. 1<sup>a</sup> ed. [s.l: s.n.]. v. 46p. 1–327.

BOGDANIS, G. C. et al. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. **Food and Chemical Toxicology**, v. 61, p. 171–177, nov. 2013.

BONAFIGLIA, J. T. et al. Inter-individual variability in the adaptive responses to endurance and sprint interval training: a randomized crossover study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 12, p. 1–14, 1 dez. 2016.

BONFANTE, I. L. P. et al. Novos achados relacionados ao tecido adiposo: uma revisão de literatura sobre o browning e irisina. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 22, n. 2, p. 9–15, 13 jul. 2015.

BONFANTE, I. L. P. et al. Combined training, FNDC5/irisin levels and metabolic markers in obese men: A randomised controlled trial. **European Journal of Sport Science**, v. 17, n. 5, p. 629–637, 28 maio 2017.

BOUCHARD, C. et al. Familial aggregation of VO<sub>2</sub>max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. **J. Appl. Physiol**, v. 87, n. 3, p. 1003–1008, 1999.

BOUCHARD, C.; RANKINEN, T. Individual differences in response to regular physical activity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, p. S446–S451, 2001.

BOULANGÉ, C. L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. **Genome Medicine**, v. 8, n. 42, p. 1–12, 20 abr. 2016.

BOUTENS, L.; STIENSTRA, R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. **Diabetologia**, v. 59, n. 5, p. 879–894, 1 maio 2016.

BOUZID, M. A. et al. Lifelong Voluntary Exercise Modulates Age-Related Changes in Oxidative Stress. **International Journal of Sports Medicine**, v. 39, n. 1, p. 21–28, 1 jan. 2018.

BRAND, C. et al. Multicomponent intervention effect on cardiometabolic risk factors among overweight/obese Brazilian children: a mediation analysis. **Sport Sciences for Health**, v. 17, n. 1, p. 153–162, 17 jun. 2020.

BRANDÃO, A. P. et al. I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. [s.l: s.n.].

BRETON, J.; GALMICHE, M.; DÉCHELOTTE, P. Dysbiotic gut bacteria in obesity: an overview of the metabolic mechanisms and therapeutic perspectives of next-generation probiotics. **Microorganisms**, v. 10, n. 452, p. 2–15, 1 fev. 2022.

BRUNELLI, D. T. et al. Combined training reduces subclinical inflammation in obese middle-age men. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 47, n. 10, p. 2207–2215, 19 out. 2015.

CALDEIRA, R. S. et al. Impact to short-term high intensity intermittent training on different storages of body fat, leptin and soluble leptin receptor levels in physically active non-obese men: A pilot investigation. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 28, p. 186–192, 1 dez. 2018.

CALIRI, A. W.; TOMMASI, S.; BESARATINIA, A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. **Mutation Research**, v. 787, p. 1–49, 1 jan. 2021.

CÁRDENAS-FUENTES, G. et al. Anthropometric variables as mediators of the association of changes in diet and physical activity with inflammatory profile. **Journals of Gerontology**, v. 76, n. 11, p. 2021–2029, 8 mar. 2021.

CDC. **Overweight and obesity: obesity basics**. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/obesity/basics/index.html>>. Acesso em: 4 jul. 2023.

CDC. **Overcoming Barriers to Physical Activity**. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/adding-pa/barriers.html>>. Acesso em: 28 abr. 2023.

CHEN, W. J. et al. The magic and mystery of MicroRNA-27 in atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 222, n. 2, p. 314–323, jun. 2012.

CHENG, L. et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. **Adipocyte**, v. 10, n. 1, p. 48–65, 2021.

CHU, K. et al. Excess body weight and specific types of depressive symptoms: Is there a mediating role of systemic low-grade inflammation? **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 108, p. 233–244, 1 fev. 2023.

CHUANG, T. Y. et al. MicroRNA-223 expression is upregulated in insulin resistant human adipose tissue. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, p. 1–8, 2015.

CIPRYAN, L. et al. Adiponectin/leptin ratio increases after a 12-week very low-carbohydrate, high-fat diet, and exercise training in healthy individuals: A non-randomized, parallel design study. **Nutrition Research**, v. 87, p. 22–30, 1 mar. 2021.

COHEN, J. Statistical Power Analysis. **Current Directions in Psychological Science**, v. 1, n. 3, p. 98–101, 1992.

COHEN, S.; KAMARCK, T.; MERMELSTEIN, R. A Global Measure of Perceived Stress. **Journal of Health and Social Behavior**, v. 24, n. 4, p. 385–396, 1983.

CORNIER, M.-A. A Review of Current Guidelines for the Treatment of Obesity. **The American Journal of Managed Care** 28, v. 28, n. 15, p. 288–296, 2022.

CRAIG, C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 35, n. 8, p. 1381–1395, 1 ago. 2003.

DAI, H. et al. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990–2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study. **PLoS Medicine**, v. 17, n. 7, p. 1–19, 1 jul. 2020.

D'AMURI, A. et al. Biological response of irisin induced by different types of exercise in obese subjects: a non-inferiority controlled randomized study. **Biology**, v. 11, n. 392, p. 1–10, 1 mar. 2022.

DAO, M. C.; CLÉMENT, K. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care. **European Journal of Internal Medicine**, v. 48, p. 1–7, 1 fev. 2017.

DE MATOS, M. A. et al. The effect of insulin resistance and exercise on the percentage of CD16+ monocyte subset in obese individuals. **Cell Biochemistry and Function**, v. 34, n. 4, p. 209–216, 1 jun. 2016.

DE MATOS, M. A. et al. High-intensity interval training reduces monocyte activation in obese adults. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 80, p. 818–824, 1 ago. 2019.

DE SOUSA, C. V. et al. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 47, n. 2, p. 277–293, 1 fev. 2016.

DEIULIIS, J. A. et al. CXCR3 modulates obesity-induced visceral adipose inflammation and systemic insulin resistance. **Obesity**, v. 22, n. 5, p. 1264–1274, 2014.

DELGADO-FLOODY, P. et al. Concurrent training and interindividual response in women with a high number of metabolic syndrome risk factors. **Frontiers in Physiology**, v. 13, 23 set. 2022.

DE-LIMA-JÚNIOR, J. C. et al. Abnormal brown adipose tissue mitochondrial structure and function in IL10 deficiency. **EBioMedicine**, v. 39, p. 436–447, 1 jan. 2019.

DELMÔNEGO, L. et al. Protective effects of HIIT and L-Carnitine supplementation against obesity-induced oxidative stress and biochemical alterations in the blood of rats. Em: **Medicina do Exercício e do Esporte: evidências científicas para uma abordagem multiprofissional**. [s.l.] Editora Científica Digital, 2023. v. 2p. 324–341.

DELWING-DE LIMA, D. et al. Effects of two aerobic exercise training protocols on parameters of oxidative stress in the blood and liver of obese rats. **Journal of Physiological Sciences**, v. 68, n. 5, p. 699–706, 1 set. 2017.

DEMARIA, E. J. et al. Validation of the obesity surgery mortality risk score in a multicenter study proves it stratifies mortality risk in patients undergoing gastric bypass for morbid obesity. **Annals of Surgery**, v. 246, n. 4, p. 578–582, out. 2007.

DEVÊVRE, E. F. et al. Profiling of the three circulating monocyte subpopulations in human obesity. **The Journal of Immunology**, v. 194, n. 8, p. 3917–3923, 15 abr. 2015.

DEYHLE, M. R. et al. Skeletal muscle inflammation following repeated bouts of lengthening contractions in humans. **Frontiers in Physiology**, v. 6, n. 1, p. 1–12, 12 jan. 2016.

DOMARADZKI, J.; KOŹLENIA, D.; POPOWCZAK, M. The mediation role of fatness in associations between cardiorespiratory fitness and blood pressure after high-intensity interval training in adolescents. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 1698, p. 1–14, 1 fev. 2022.

DORNELES, G. P. et al. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. **Cytokine**, v. 77, p. 1–9, 1 jan. 2016.

EL-ZAYAT, S. R.; SIBAI, H.; MANNAA, F. A. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. **Bulletin of the National Research Centre**, v. 43, n. 187, p. 1–12, dez. 2019.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, p. 3117–3132, maio 2011.

FLENSTED-JENSEN, M. et al. Six weeks of high intensity cycle training reduces H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission and increases antioxidant protein levels in obese adults with risk factors for type 2 diabetes. **Free Radic Biol Med**, v. 173, p. 1–6, 2021.

FOSTER, C. et al. A new approach to monitoring exercise training. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 15, n. 1, p. 109–115, fev. 2001.

FRANK, P. et al. Overweight, obesity, and individual symptoms of depression: A multicohort study with replication in UK Biobank. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 105, p. 192–200, 1 out. 2022.

GALLEGO-SELLES, A. et al. Regulation of Nrf2/Keap1 signalling in human skeletal muscle during exercise to exhaustion in normoxia, severe acute hypoxia and post-exercise ischaemia: Influence of metabolite accumulation and oxygenation. **Redox Biology**, v. 36, p. 1–15, 1 set. 2020.

GASPAR, R. C. et al. An update on brown adipose tissue biology: A discussion of recent findings. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 320, n. 3, p. 488–495, 2021.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome - Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 2, p. 281–287, 2009.

GHASEMI, E.; AFZALPOUR, M. E.; NAYEBIFAR, S. Combined high-intensity interval training and green tea supplementation enhance metabolic and antioxidant status in response to acute exercise in overweight women. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 70, n. 31, p. 1–9, 25 jun. 2020.

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

GILLEN, J. B.; GIBALA, M. J. Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 39, n. 3, p. 409–412, 2014.

GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 9, p. 607–610, 2011.

GRIFFITH, J. W.; SOKOL, C. L.; LUSTER, A. D. Chemokines and chemokine receptors: Positioning cells for host defense and immunity. **Annual Review of Immunology**, v. 32, p. 659–702, 2014.

HAGHIGHI, A. H. et al. Effect of high-intensity interval training and high-intensity resistance training on irisin and fibroblast growth factor 21 in men with overweight and obesity. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 100, n. 9, p. 937–944, 1 set. 2022.

HAUKOOS, J. S.; LEWIS, R. J. Advanced statistics: Bootstrapping confidence intervals for statistics with “difficult” distributions. **Academic Emergency Medicine**, v. 12, n. 4, p. 360–365, abr. 2005.

HENKE, E. et al. Acute and chronic effects of High Intensity Interval Training on inflammatory and oxidative stress markers of postmenopausal obese women. **Translational Sports Medicine**, v. 1, n. 6, p. 257–264, nov. 2018.

HEYMSFIELD, S. B.; WADDEN, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 254–266, 19 jan. 2017.

HEYWARD, V. H. **Avaliação física e prescrição de exercício: técnicas avançadas**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

HOPKINS, W. G. A Spreadsheet for deriving a confidence interval, mechanistic inference and clinical inference from a P value. **Sportscience**, v. 11, p. 16–21, 2007.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 8 fev. 2017.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. **Science**, v. 259, n. 5091, p. 87–91, 1993.

IBGE. **Pesquisa de orçamentos familiares: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro: [s.n.], 2010.

IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Atenção Primária à Saúde e Informações Antropométricas**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro: [s.n.], 2020.

IBGE. **Vigitel Brasil 2021**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasília: [s.n.], 2022. Disponível em: <[www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)>. Acesso em: 16 jun. 2023.

IKUSHIMA, H.; NEGISHI, H.; TANIGUCHI, T. The IRF family transcription factors at the interface of innate and adaptive immune responses. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, v. 78, n. 1, p. 105–116, 2013.

IRATO, P.; SANTOVITO, G. Enzymatic and non-enzymatic molecules with antioxidant function. **Antioxidants**, v. 10, n. 579, p. 1–4, 1 abr. 2021.

IWANASZKO, M.; KIMMEL, M. NF-KB and IRF pathways: cross-regulation on target genes promoter level. **BMC Genomics**, v. 16, n. 307, p. 1–8, 17 abr. 2015.

IZAR, M. C. D. O. et al. Posicionamento sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 1, p. 160–212, 2021.

IZQUIERDO, A. G. et al. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? **Nutrients**, v. 11, n. 2704, p. 3–11, 1 nov. 2019.

JAKICIC, J. M. et al. Physical activity and the prevention of weight gain in adults: a systematic review. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1262–1269, 1 jun. 2019.

JAKUBIAK, G. K. et al. Oxidative stress in association with metabolic health and obesity in young adults. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 1–19, 2021.

JAMURTAS, A. Z. et al. Effects of acute low-volume HIIT and aerobic exercise on leukocyte count and redox status. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 17, p. 501–508, 14 ago. 2018.



JIN, X. et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 13, n. 6, p. 2403–2424, 1 jun. 2023.

KATZ, A. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 7, p. 2402–2410, 2000.

KAWAI, T.; AUTIERI, M. V.; SCALIA, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 320, n. 3, p. C375–C391, 1 mar. 2021.

KELLES, S. M. B. et al. Perfil de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, assistidos pelo Sistema Único de Saúde do Brasil: revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 8, p. 1587–1601, 1 ago. 2015.

KHAN, I. M. et al. Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 11, p. 1607–1618, 1 nov. 2015.

KIM, J. S. et al. Gut microbiota composition modulates inflammation and structure of the vagal afferent pathway. **Physiology and Behavior**, v. 225, p. 1–38, 15 out. 2020.

KIM, J. S. et al. The gut-brain axis mediates bacterial driven modulation of reward signaling. **Molecular Metabolism**, p. 1–14, set. 2023.

KIM, S. Y. et al. Differences in Nutritional Intake, Total Body Fat, and BMI Score between Twins. **Nutrients**, v. 14, n. 17, p. 1–9, 1 set. 2022.

KIVIMÄKI, M. et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 10, n. 4, p. 253–263, 1 abr. 2022.

KORB, S. et al. Dopaminergic and opioidergic regulation during anticipation and consumption of social and nonsocial rewards. **eLife**, v. 9, p. 1–22, 1 out. 2020.

KRUK, J.; KOTARSKA, K.; ABOUL-ENEIN, B. H. Physical exercise and catecholamines response: benefits and health risk: possible mechanisms. **Free Radical Research**, v. 54, n. 2–3, p. 105–125, 3 mar. 2020.

KUNZ, H. E. et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v. 321, n. 105, p. E105–E121, 1 jul. 2021.

LAURETTA, R. et al. Endocrine disrupting chemicals: Effects on endocrine glands. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, n. 178, p. 1–7, 2019.

LAURSEN, P.; BUCHHEIT, M. **Science and Application of High-Intensity Interval Training**. Champaign: Human Kinetics, 2019.

LEAN, M. E. J.; HAN, T. S.; MORRISON, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **British Medical Journal**, v. 311, p. 158–161, 1995.

LEI, H. et al. Fatigue-induced orosomucoid 1 acts on C-C chemokine receptor type 5 to enhance muscle endurance. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1–9, 7 jan. 2016.

LEMPELIS, I. G. et al. Oxygenation of adipose tissue: a human perspective. **Acta Physiologica Blackwell Publishing Ltd**. 1 jan. 2020.

LI, C. et al. Macrophage polarization and meta-inflammation. **Translational Research**, v. 191, p. 29–44, 1 jan. 2018.

LI, D.; WU, M. Pattern recognition receptors in health and diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 1–24, 1 dez. 2021.

LICHTENBELT, W. D. VAN M. Human brown adipose tissue - a decade later. **Obesity**, v. 29, n. 7, p. 1099–1101, 2021.

LINGAPPAN, K. NF- $\kappa$ B in oxidative stress. **Current Opinion in Toxicology**, v. 7, p. 81–86, 1 fev. 2018.

LIONETT, S. et al. Circulating and adipose tissue miRNAs in women with polycystic ovary syndrome and responses to high-intensity interval training. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 30 jul. 2020.

LIU, T. et al. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 2, p. 1–9, 2017.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, REYNALDO. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign, Illinois Human Kinetics, , 1988. Disponível em: <<https://archive.org/details/anthropometricst0000unse/page/n5/mode/2up>>. Acesso em: 16 ago. 2023.

LOOS, R. J. F.; YEO, G. S. H. The genetics of obesity: from discovery to biology. **Nature Reviews Genetics**, v. 23, n. 2, p. 120–133, 1 fev. 2022.

LYNCH, J.; SMITH, G. D. A life course approach to chronic disease epidemiology. **Annual Review of Public Health**, v. 26, p. 1–35, 2005.

MA, W. Y. et al. Measurement of waist circumference: Midabdominal or iliac crest? **Diabetes Care**, v. 36, n. 6, p. 1660–1666, jun. 2013.

MAI, S. et al. Irisin levels in genetic and essential obesity: clues for a potential dual role. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1020, p. 1–9, 1 dez. 2020.

MALENICA, M.; MESELDŽIĆ, N. Oxidative stress and obesity. **Arhiv za Farmaciju**, v. 72, n. 2, p. 166–183, 2022.

MALTA, D. C. et al. Tendência temporal da prevalência de obesidade mórbida na população adulta brasileira entre os anos de 2006 e 2017. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 9, p. 1–8, 2019.

MARCINKO, K. et al. High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. **Molecular Metabolism**, v. 4, n. 12, p. 903–915, 2015.

MARKLUND, S. L. Direct Assay with Potassium Superoxide. Em: GREENWALD, R. A. (Ed.). **Handbook Methods For Oxygen Radical Research**. 1. ed. Boca Raton: [s.n.]. p. 7–14.

MARTLAND, R. et al. Can high-intensity interval training improve physical and mental health outcomes? A meta-review of 33 systematic reviews across the lifespan. **Journal of Sports Sciences**, v. 38, n. 4, p. 430–469, 16 fev. 2019.

MASSCHELIN, P. M. et al. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance. **Frontiers in Physiology**, v. 10, 22 jan. 2020.

MATOS, M. A. DE et al. High-intensity interval training improves markers of oxidative metabolism in skeletal muscle of individuals with obesity and insulin resistance. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. OCT, 31 out. 2018.

MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 1–18t, 2001.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412–419, 1985.

MAZUR-BIALY, A. I.; POCHEĆ, E.; ZARAWSKI, M. Anti-inflammatory properties of irisin, mediator of physical activity, are connected with TLR4/Myd88 signaling pathway activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 701, p. 1–11, 1 abr. 2017.

MENEZES-JUNIOR, F. J. DE. et al. Effect of different interval training protocols on adiposity indicators in overweight-obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **J. Phys. Educ.**, v. 31, n. e3161, p. 1–13, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de atividade física para a população brasileira**. Ministério da Saúde, s.l [s.n], 2021b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030**. Brasília: [s.n.], 2021a. Disponível em: <[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)>. Acesso em: 10 jul. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O impacto da obesidade**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-queroter-pesosaudavel/noticias/2022/o-impacto-da-obesidade>>. Acesso em: 24 jun. 2023.

MINUZZI, L. G. et al. High-intensity intermittent exercise induces a potential anti-inflammatory response in healthy women across the menstrual cycle. **Cytokine**, v. 154, p. 1–7, 8 abr. 2022.

MONTERO, D.; LUNDBY, C. Refuting the myth of non-response to exercise training: ‘non-responders’ do respond to higher dose of training. **Journal of Physiology**, v. 595, n. 11, p. 3377–3387, 30 jan. 2017.

MORAES, A. DOS S. et al. The role of leptinemia state as a mediator of inflammation in obese adults. **Hormone and Metabolic Research**, v. 45, n. 8, p. 605–610, 2013.

NAHAS, M. V. **Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo**. 7. ed. Florianópolis: Ed. do Autor, 2017.

NIELSEN, M. S. et al. Physical activity, sedentary time, and sleep and the association with inflammatory markers and adiponectin in 8- to 11-year-old Danish children. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 13, n. 7, p. 733–739, 1 jul. 2016.

NILSON, E. A. F. et al. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 44, p. 1–7, 2020.

NYBERG, S. T. et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. **The Lancet Public Health**, v. 3, n. 10, p. e490–e497, 1 out. 2018.

O'DOHERTY, A. F. et al. The Effects of acute interval exercise and strawberry intake on postprandial lipemia. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 49, n. 11, p. 2315–2323, 1 nov. 2017.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, p. 351–358, 1979.

OKUNOGBE, A. et al. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. **BMJ Global Health**, v. 7, n. 9, p. 1–35, 20 set. 2022.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 2, p. 85–97, fev. 2011.

OUERGHI, N. et al. Effects of high-intensity interval training on selected adipokines and cardiometabolic risk markers in normal-weight and overweight/obese young males. A pre-post test trial. **Biology**, v. 11, n. 853, p. 1–11, 2 jun. 2022.

PAIVA, P. DE C. DE et al. High-intensity interval training (treadmill) effects in myokines and endoplasmic reticulum stress of calf muscles in obese mice. **Int. J. Morphol**, v. 41, n. 1, p. 591–599, 2023.

PANATI, K.; SUNEETHA, Y.; NARALA, V. R. Irisin/FNDC5 - An updated review. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 20, p. 689–697, 2016.

PARKER, L. et al. Acute high-intensity interval exercise-induced redox signaling is associated with enhanced insulin sensitivity in obese middle-aged men. **Frontiers in Physiology**, v. 7, p. 1–11, 16 set. 2016.

PARKER, L. et al. Acute low-volume high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise elicit a similar improvement in 24-h glycemic control in overweight and obese adults. **Frontiers in Physiology**, v. 7, n. JAN, 2017.

PARKER, L. et al. Exercise-intensity dependent alterations in plasma redox status do not reflect skeletal muscle redox-sensitive protein signaling. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 21, n. 4, p. 416–421, 1 abr. 2018.

PATEL, M. J.; SLENTZ, C. A.; KRAUS, W. E. Metabolic deterioration of the sedentary control group in clinical trials. **J Appl Physiol**, v. 111, p. 1211–1217, 20 jul. 2011.

PATERGNANI, S. et al. Mitochondrial oxidative stress and “mito-inflammation”: Actors in the diseases. **Biomedicines**, v. 9, n. 216, p. 1–25, 1 fev. 2021.

PATTEN, R. K. et al. High-intensity training elicits greater improvements in cardio-metabolic and reproductive outcomes than moderate-intensity training in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. **Human Reproduction**, v. 37, n. 5, p. 1018–1029, 1 maio 2022.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 8, p. 457–465, ago. 2012.

PESTEL, J. et al. Adipokines in obesity and metabolic-related-diseases. **Biochimie**, v. 212, p. 48–59, 1 set. 2023.

PETROSKI, E. L. **Antropometria: técnicas e padronizações**. 9. ed. [s.l.] Fontoura, 2011.

PHANIENDRA, A.; JESTADI, D. B.; PERIYASAMY, L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 1, p. 11–26, 1 jan. 2015.

PIERCE, G. L. et al. Nuclear factor- $\kappa$ B activation contributes to vascular endothelial dysfunction via oxidative stress in overweight/obese middle-aged and older humans. **Circulation**, v. 119, n. 9, p. 1284–1292, 10 mar. 2009.

PILLAY, J. D. et al. The association between daily steps and health, and the mediating role of body composition: a pedometer-based, cross-sectional study in an employed South African population. **BMC Public Health**, v. 15, n. 174, p. 1–12, 2015.

POPLI, S. et al. IRF3 inhibits nuclear translocation of NF- $\kappa$ B to prevent viral inflammation. **PNAS**, v. 119, n. 37, p. 1–11, 2022.

REIS, R. S.; HINO, A. A. F.; RODRIGUEZ-AÑEZ, C. R. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. **Journal of Health Psychology**, v. 15, n. 1, p. 107–114, jan. 2010.

RELJIC, D. et al. “HIIT the inflammation”: comparative effects of low-volume interval training and resistance exercises on inflammatory indices in obese metabolic syndrome patients undergoing caloric restriction. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 2–26, 1 maio 2022.

REZNICK, A. Z.; PACKER, L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. **Methods in Enzymology**, v. 233, p. 357–363, 1994.

RINGSEIS, R. et al. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. **Exercise and Innate Immune Activation**, v. 21, p. 58–68, 2015.

ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. What we talk about when we talk about fat. **Cell**, v. 156, n. 0, p. 20–44, 2014.

RUSSO, S. et al. Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and obesity: the importance of metabolites. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 1–17, 5 nov. 2021.

SARTOR, F. et al. High-intensity exercise and carbohydrate-reduced energy-restricted diet in obese individuals. **European Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 5, p. 893–903, nov. 2010.

SBC. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Sociedade Brasileira de Cardiologia, [s.l: s.n.], 2016.

SBCBM. **Cirurgia bariátrica cresce 84,73% entre 2011 e 2018**. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Disponível em: <<https://www.sbcbm.org.br/cirurgia-bariatrica-cresce-8473-entre-2011-e-2018/>>. 2019>. Acesso em: 20 maio. 2020.

SBCBM. **Sociedade de Cirurgia Bariátrica propõe ao Ministro da Saúde organização de filas estaduais para o SUS e revisão de portarias**. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Disponível em: <<https://www.sbcbm.org.br/sociedade-de-cirurgia-bariatrica-propoe-ao-ministro-da-saude-organizacao-de-filas-estaduais-para-o-sus-e-revisao-de-portarias/>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

SBD. **Diretrizes: Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Clannad Editora Científica**, 2020.

SCOTT, S. N. et al. Home-hit improves muscle capillarisation and eNOS/NAD(P)H oxidase protein ratio in obese individuals with elevated cardiovascular disease risk. **Journal of Physiology**, v. 597, n. 16, p. 1–23, 2019.

SHEN, J. et al. TLR9 regulates NLRP3 inflammasome activation via the NF- $\kappa$ B signaling pathway in diabetic nephropathy. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 14, n. 26, p. 1–12, 1 dez. 2022.

SIMIONI, C. et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. **Oncotarget**, v. 9, n. 24, p. 17181–17198, 2018.

SINDHU, S. et al. Increased expression of the innate immune receptor TLR10 in obesity and type-2 diabetes: association with ROS-mediated oxidative stress. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 45, n. 2, p. 572–590, 1 fev. 2018.

SLATER, B. et al. Validação de questionários de frequência alimentar - QFA: considerações metodológicas. **Rev. Bras. Epidemiol**, v. 6, n. 3, p. 200–208, 2003.

SOLOMON, T. P. J. Sources of inter-individual variability in the therapeutic response of blood glucose control to exercise in type 2 diabetes: going beyond exercise dose. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. 7, p. 1–17, 13 jul. 2018.

SOLTANI, N. et al. The exercise training modulatory effects on the obesity-induced immunometabolic dysfunctions. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 785–810, 2020a.

SOLTANI, N. et al. Assessment of the effect of short-term combined high-intensity interval training on TLR4, NF- $\kappa$ B and IRF3 expression in young overweight and obese girls. **Public Health Genomics**, v. 23, n. 1–2, p. 26–36, 1 jun. 2020b.

SOLTANI, N. et al. Combined all-extremity high-intensity interval training regulates immunometabolic responses through toll-like receptor 4 adaptors and A20 downregulation in obese young females. **Obesity Facts**, v. 13, n. 3, p. 415–431, 1 jul. 2020c.

SOLTANI, N. et al. A 2-week combined high-intensity interval training regulates inflammatory status in young females with obesity. **Science and Sports**, v. 38, n. 2, p. 174–181, 1 mar. 2023.

SOUZA, D. C. DE et al. Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise on inflammatory, leptin, IgA, and lipid peroxidation responses in obese males. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. 5, p. 1–9, 23 maio 2018.

STECKLING, F. M. et al. High-intensity interval training improves inflammatory and adipokine profiles in postmenopausal women with metabolic syndrome. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 125, n. 1, p. 85–91, 1 jan. 2018.

SU, L. Q. et al. Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 14, n. 1, p. 1–21, 1 jan. 2019.

SYLOW, L.; RICHTER, E. A. Current advances in our understanding of exercise as medicine in metabolic disease. **Current Opinion in Physiology**, v. 12, p. 12–19, 18 abr. 2019.

THE GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years: the GBD 2015 obesity collaborators. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13–27, 6 jul. 2017.

THOMAS, J. R.; NELSON, J. K.; SILVERMAN, S. J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TORMA, F. et al. High intensity interval training and molecular adaptive response of skeletal muscle. **Sports Medicine and Health Science**, v. 1, n. 1, p. 24–32, 1 dez. 2019.

TSAI, C. L. et al. Acute effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous exercise on BDNF and irisin levels and neurocognitive performance in late middle-aged and older adults. **Behavioural Brain Research**, v. 413, p. 1–11, 10 set. 2021.

VAN DER HEIJDEN, G. J. et al. Aerobic exercise increases peripheral and hepatic insulin sensitivity in sedentary adolescents. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 11, p. 4292–4299, 2009.

VAN HUL, M.; CANI, P. D. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? **Nature Reviews Endocrinology**, v. 19, n. 5, p. 258–271, 1 maio 2023.

VARDAR, S. A. et al. High-intensity interval training acutely alters plasma adipokine levels in young overweight/obese women. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 124, n. 2, p. 149–155, 15 mar. 2017.

VÁZQUEZ CISNEROS, L. C. et al. Effects of green tea and its epigallocatechin (EGCG) content on body weight and fat mass in humans: a systematic review. **Nutr Hosp**, v. 34, n. 3, p. 731–737, maio 2017.

VÁZQUEZ, M. J. et al. Central resistin regulates hypothalamic and peripheral lipid metabolism in a nutritional-dependent fashion. **Endocrinology**, v. 149, n. 9, p. 4534–4543, set. 2008.

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. 1–10, 8 fev. 2013.

WADLEY, A. J. et al. Low volume-high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans. **Journal of Sports Sciences**, v. 34, n. 1, p. 1–10, 1 jan. 2015.

WANG, R.; SNIEDER, H.; HARTMAN, C. A. Familial co-aggregation and shared heritability between depression, anxiety, obesity and substance use. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 108, p. 1–8, 1 dez. 2022.

WANG, S. et al. Effects of multi-organ crosstalk on the physiology and pathology of adipose tissue. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1–17, 13 jun. 2023.

WATANABE, Y. et al. Bidirectional crosstalk between neutrophils and adipocytes promotes adipose tissue inflammation. **FASEB Journal**, v. 33, n. 11, p. 11821–11835, 1 nov. 2019.

WEATHERWAX, R. M. et al. The incidence of training responsiveness to cardiorespiratory fitness and cardiometabolic measurements following individualized and standardized exercise prescription: Study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 17, n. 601, p. 1–12, 19 dez. 2016.

WENDEL, A. Glutathione peroxidase. **Methods in Enzymology**, v. 77, p. 325–333, 1981.

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, 1 set. 2015.

WHO. **WHO European Regional Obesity Report 2022**. World Health Organization. Copenhagen: [s.n.], 2022a.

WHO. **Global status report on physical activity 2022**. World Health Organization. Geneva: [s.n.], 2022c.

WHO. **World obesity day 2022: accelerating action to stop obesity**. World Health Organization, 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>>. Acesso em: 24 jun. 2023c.



WOOTEN, J. S. et al. Effects of weight-loss on adipokines, total and regional body composition and markers of metabolic syndrome in women who are overweight and obese. **Endocrine and Metabolic Science**, v. 7, n. 8, p. 1–7, 30 jun. 2022.

WORLD OBESITY FEDERATION. **World Obesity Atlas 2022**. London: [s.n.], 2022. Disponível em: <[www.worldobesity.org#worldobesityatlas](http://www.worldobesity.org#worldobesityatlas)>. Acesso em: 24 jun. 2023.

WORLD OBESITY FEDERATION. **World Obesity Atlas 2023**. London: [s.n.], 2023a. Disponível em: <[www.johnclarksondesign.co.uk](http://www.johnclarksondesign.co.uk)>. Acesso em: 24 jun. 2023.

WORLD OBESITY FEDERATION. **Observatório global da obesidade**. London, 2023b. Disponível em: <<https://data.worldobesity.org/#US|36|A|F>>. Acesso em: 24 jun. 2023.

WU, H. L. et al. The expression of the miR-25/93/106b family of micro-RNAs in the adipose tissue of women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 12, p. E2754–E2761, 1 dez. 2014.

YE, J. Adipose tissue vascularization: its role in chronic inflammation. **Current Diabetes Reports**, v. 11, n. 3, p. 203–210, jun. 2011.

YFANTI, C. et al. Effect of antioxidant supplementation on insulin sensitivity in response to endurance exercise training. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 300, p. E761–E770, 15 fev. 2011.

YU, L. et al. Pattern recognition receptor-mediated chronic inflammation in the development and progression of obesity-related metabolic diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, p. 1–15, 2019.

## APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

## CONFORME RESOLUÇÃO CNS nº 466/2012

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “*Estado Redox, Imunometabolismo e Meta-inflamação na Obesidade: Expressão Gênica e Respostas ao Treinamento Intervalado de Alta Intensidade*”, desenvolvida pela doutoranda Deise Cristiane Moser e orientada pelas professoras Dr<sup>a</sup> Daniela Delwing de Lima (orientadora) e Dr<sup>a</sup> Carla Werlang Coelho (co-orientadora), e que envolverá acadêmicos dos cursos da Área da Saúde e da Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente da UNIVILLE. A sua participação será de grande importância para o cumprimento do objetivo desta pesquisa, que consiste em “*avaliar os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) sobre o estado redox, a meta-inflamação e a resposta imunometabólica, a partir da análise de parâmetros do estresse oxidativo e do sistema antioxidante, marcadores inflamatórios, metabólicos e de expressão gênica, em portadores de obesidade grave do Programa Obesimor do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt (HRHDS)*”. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIVILLE e do HRHDS, sob o parecer nº4.593.743.

A sua participação nesta pesquisa é opcional (voluntária) e você terá a liberdade de se recusar a realizar qualquer exercício físico, avaliação física ou exame que lhe seja desagradável, ou por qualquer outro motivo, e também poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe cause qualquer prejuízo ou penalidade.

Ao aceitar participar desta pesquisa, você será convidado(a) a frequentar um programa de exercícios físicos de alta intensidade por 12 semanas, três vezes por semana e com duração total de 50 minutos cada sessão, a ser realizado na Academia da UNIVILLE (zona norte de Joinville) ou no HRHDS, dependendo do que será decidido pela maioria dos participantes durante a reunião de apresentação do projeto no HRHDS. Durante as sessões, serão realizados exercícios com o peso do próprio corpo alternando-se momentos de exercício intenso e momentos de recuperação. Antes e após as 12 semanas de exercício, você precisará fazer algumas avaliações em diferentes locais. As medidas de peso e gordura corporal serão realizadas no HRHDS. As medidas de circunferência abdominal, estatura, pressão arterial, o teste de caminhada, a coleta de sangue, e o preenchimento de alguns questionários (Questionário de Estresse Percebido, Critério de Classificação Econômica Brasil e Questionário Internacional de Nível de Atividade Física) serão feitos na UNIVILLE. Os seus hábitos alimentares também serão analisados, utilizando-se as informações do Recordatório Alimentar de 24 horas aplicado pela nutricionista do Obesimor. Você também será convidado(a) a realizar o exame de imagem termográfica que analisará a temperatura da sua pele e a gordura corporal, na Clínica Coura

(localizada no Bairro Anita Garibaldi, próximo à Maternidade Darci Vargas). Você precisará dispôr de três ou quatro dias para realizar todas estas avaliações (no início e no final da pesquisa), além das 12 semanas de exercício físico. Para isso, você precisará fazer alguns deslocamentos, cujas despesas serão ressarcidas pela pesquisadora responsável, considerando o valor do transporte urbano coletivo vigente.

De acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) no item V, a pesquisa proposta poderá oferecer um risco de nível moderado e de caráter físico e orgânico, pois haverá coleta de sangue, testes de aptidão cardiorrespiratória e a realização de exercícios de alta intensidade, o que poderá eventualmente lhe causar desconforto, cansaço físico intenso, dor ou mal-estar.

Durante a coleta de sangue, para evitar o risco de você ter hematomas (manchas roxas na pele) ou sentir dor no local da picada da agulha, a coleta será feita por uma enfermeira experiente e treinada para a realização deste tipo de exame. Ela estará acompanhada pela pesquisadora e por estudantes de farmácia/bioquímica que auxiliarão durante a coleta de sangue e lhe darão apoio caso sinta qualquer desconforto ou mal-estar com a coleta de sangue.

Quanto aos testes de aptidão cardiorrespiratória (Teste de caminhada de 6 minutos e Teste Ergométrico), estes poderão causar fadiga excessiva ou algum desconforto físico durante o esforço intenso exigido pelo teste. Para controlar os riscos associados a estes testes, os mesmos serão realizados por equipe interdisciplinar que lhe dará todo suporte necessário. O Teste Ergométrico, por ser um teste mais intenso e exaustivo, será realizado por um médico cardiologista acompanhado por alunos residentes e a pesquisadora responsável, os quais proporcionarão o atendimento necessário a você caso ocorra qualquer intercorrência. Vale ressaltar que o Teste Ergométrico é um exame que permite avaliar como o seu coração reage ao exercício, possibilitando saber se você estará apto a realizar exercícios de alta intensidade de forma segura para sua saúde.

Além disso, pensando em reduzir os possíveis riscos provocados pelos exercícios de alta intensidade (HIIT), como cansaço físico intenso, dor muscular, mal-estar ou até lesões nos músculos e articulações, devido ao esforço físico intenso associado ao excesso de peso, você passará por um período de adaptação ao exercício por duas semanas, com intensidade mais leve. Além disso, o aumento da carga dos exercícios (nível de dificuldade) será feito de forma gradativa (aos poucos) a cada semana. Isto permitirá que você melhore seu condicionamento físico aos poucos e evitará lesões. Haverá também o monitoramento dos batimentos cardíacos para garantir que você estará se exercitando dentro da intensidade prevista. A escolha dos exercícios também será cuidadosa, preferindo aqueles de baixo impacto para que não force demais suas articulações.

A realização das imagens térmicas talvez possa lhe causar algum desconforto pelo fato de exigir que você mostre os ombros durante a avaliação. Para garantir seu conforto e privacidade, será oferecido

espaço reservado com biombo dentro da sala de avaliação caso seja necessário usar algum avental. Além disso, será utilizada uma tela (monitor) posicionada de forma que tanto o avaliador quanto você poderão acompanhar o exame, servindo também como um “espelho” que vai ajudar a corrigir sua postura durante a avaliação e diminuir qualquer constrangimento, pois manterá a atenção do avaliador nas imagens.

Atendendo à Res. CNS 466/12 (itens II.3 e IV.3), você terá acompanhamento direto da pesquisadora responsável durante todas as etapas da pesquisa, para monitorar os possíveis riscos e lhe auxiliar no que for necessário. Além disso, conforme previsto na programação do Programa Obesimor, você continuará tendo acompanhamento da equipe interdisciplinar do HRHDS durante todas as etapas da pesquisa, bem como após o seu encerramento, visto que o Obesimor prevê acompanhamento por até dois anos após a cirurgia bariátrica, de modo a observar a evolução dos seus pacientes. Caso sinta algum desconforto, mal-estar ou apresente qualquer problema de saúde em qualquer momento da pesquisa, você receberá assistência imediata, primeiramente pela pesquisadora e a equipe envolvida na pesquisa (estudantes bolsistas e/ou voluntários), que lhe darão atendimento de primeiros socorros. Se for necessário, você será levado para atendimento médico na unidade de saúde mais próxima ou no HRHDS. Será garantida também a assistência integral em casos de complicações e danos causados, direta ou indiretamente, pela pesquisa, sem custos de qualquer espécie a você. Qualquer despesa decorrente da pesquisa será custeada pela pesquisadora responsável, garantindo-se o ressarcimento de qualquer despesa que você possa ter diretamente relacionada à pesquisa. Também será garantida a sua indenização diante de possíveis danos sofridos em decorrência da participação na pesquisa.

Quanto aos benefícios da pesquisa, você terá direito a diversas avaliações físicas e testes, assim como análises sanguíneas e genéticas, dentre elas, várias que não são custeadas pelo SUS e, por isso, não fazem parte da rotina do Programa Obesimor. Estas avaliações permitirão analisar detalhadamente a sua saúde, colaborando para o acompanhamento do seu tratamento. Você também terá a oportunidade de participar de um programa de exercícios que poderá auxiliar na redução de peso exigida para a realização da cirurgia bariátrica (mínimo de 10%), bem como no tratamento dos problemas de saúde ligados à obesidade. Isso contribuirá para o sucesso do seu tratamento, podendo reduzir possíveis riscos da cirurgia e diminuir o tempo de sua recuperação após a realização da mesma. Além disso, a experiência de fazer exercícios regularmente e com orientação adequada poderá ser um incentivo para você se tornar fisicamente ativo e, assim, evitar que você volte a ter obesidade grave futuramente, após a cirurgia bariátrica.

De acordo com Res. CNS 466/12 (item IV.3), é garantido o sigilo e assegurada a privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Portanto, a sua identidade e privacidade serão preservadas durante todas as fases da pesquisa. Além disso, os resultados deste estudo poderão ser

apresentados por escrito ou oralmente em banca examinadora, congressos, periódicos científicos e eventos promovidos na área da saúde, sem que os nomes dos participantes sejam divulgados. Ressalta-se também que, caso seja de seu interesse e mencionado à pesquisadora responsável, você terá esclarecimentos sobre a pesquisa e acesso aos resultados do estudo em qualquer aspecto e momento que desejar. Ao final do estudo, os resultados serão apresentados aos participantes e à instituição co-participante (HRHDS) em reunião previamente agendada, em local e data a critério dos mesmos.

Em caso de dúvida, você poderá procurar a pesquisadora responsável, a doutoranda Deise Cristiane Moser pelo telefone (47) 99735 5361 ou no e-mail [dcmoser74@gmail.com](mailto:dcmoser74@gmail.com).

**Atenção:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética que envolve a referida pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVILLE pelo telefone (47) 3461 9235, pelo e-mail [comitetica@univille.br](mailto:comitetica@univille.br), ou no endereço: Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, Rua Paulo Malschitzki, 10 - Zona Industrial, Campus Universitário - Joinville/SC, CEP 89219-710, sala B 117. O atendimento é de segunda à sexta em horário comercial das 8h às 17h. Ou, também, com o Comitê de Ética do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, situado na Rua Xavier Arp, s/n, CEP 89227-680, ou no telefone (47) 3461 5560/3461 5533.

Após ser esclarecido sobre a pesquisa, caso você aceite fazer parte desta pesquisa, assine ao final deste documento, que está em duas vias, sendo uma sua e a outra do pesquisador responsável. Este documento possui mais de uma página, portanto solicitamos sua rubrica em todas elas e assinatura na última.

## CONSENTIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_, concordo de livre e espontânea vontade em participar da pesquisa “*Estado redox, Imunometabolismo e Meta-inflamação na Obesidade: Expressão Gênica e Respostas ao Treinamento Intervalado de Alta Intensidade*”, e esclareço que obtive todas as informações necessárias.

---

Participante da pesquisa

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante e seu representante legal para a participação neste estudo.

Joinville, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisadora responsável: Ms. Deise Cristiane Moser.

## APÊNDICE B - Termo de autorização para uso de imagem



**UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO - PRPPG**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE - PPGSMA**

## AUTORIZAÇÃO PARA USO DE IMAGEM

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, abaixo assinado, autorizo nos termos da Constituição da República Federativa do Brasil, no seu capítulo X, art. 5, a Fundação Educacional da Região de Joinville – FURJ, mantenedora da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, a utilizar minha imagem diante da aprovação do material apresentado, em qualquer mídia eletrônica, falada ou impressa. Estou ciente de que não há pagamento de cachê e que a utilização destas imagens será para fins da pesquisa intitulada “Estado Redox, Imunometabolismo e Meta-inflamação na Obesidade: Expressão Gênica e Respostas ao Treinamento Intervalado de Alta Intensidade”, coordenada pela pesquisadora Deise Cristiane Moser e sob a orientação da Profª Drª Daniela Delwing de Lima. A imagem será utilizada com tarja nos olhos, de modo a impedir seu reconhecimento, e não será divulgado o seu nome antes, durante ou após a conclusão da pesquisa.

Joinville, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

\_\_\_\_\_  
Assinatura

## APÊNDICE C - Formulários para coleta de dados

### Avaliação Antropométrica

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Unidade de Saúde: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

Massa Corporal: \_\_\_\_\_ kg Estatura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

CA1: \_\_\_\_\_ cm CA2: \_\_\_\_\_ cm CA3: \_\_\_\_\_ cm

PAS/PAD: \_\_\_\_\_ FCrep: \_\_\_\_\_ bpm

Obs.: \_\_\_\_\_

### Composição Corporal

% Gordura = \_\_\_\_\_

Peso de Gordura Corporal (kg) = \_\_\_\_\_

Taxa Metabólica Basal (Kcal) = \_\_\_\_\_

Peso de Massa Magra (kg) = \_\_\_\_\_

Quantidade de Água em litros (L) = \_\_\_\_\_

% do peso corporal = \_\_\_\_\_

% da massa magra = \_\_\_\_\_





## APÊNDICE D – Questionário de Frequência Alimentar (QFA)

## Questionário de frequência alimentar

Preencha de acordo com a quantidade SEMANAL de consumo de cada um dos seguintes grupos de alimentos:

Nome completo: \*

Texto de resposta curta

Leite, iogurte natural, queijos e requeijão/creme de ricota \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Ovos, carne vermelha, carne de frango, peixe, suíno, frutos do mar \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Azeite de oliva, óleos vegetais (soja, canola, algodão, milho, etc) \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Bacon, manteiga, toucinho, banha \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Frituras - batata frita, polenta frita, peixe frito, bolinhos fritos, pastéis, etc \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Arroz branco ou integral, aveia, pães (todos os tipos), macarrão, batata, aipim, etc \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Leguminosas - feijão, lentilha, grão de bico \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Castanhas, nozes, amêndoas, amendoim, etc \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Frutas in natura, folhosos, legumes \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Tortas, doces, chocolates, balas, sorvetes, etc \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Bolachas, miojo, refrigerantes, presunto, mortadela, salsicha, enlatados, etc \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

Você utiliza prebióticos/probióticos ou simbióticos? Obs: são suplementos utilizados para melhorar a flora intestinal; Prebióticos = suplementos de fibras; probióticos = suplementos de bactérias benéficas e simbióticos = fibras + bactérias. \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

---

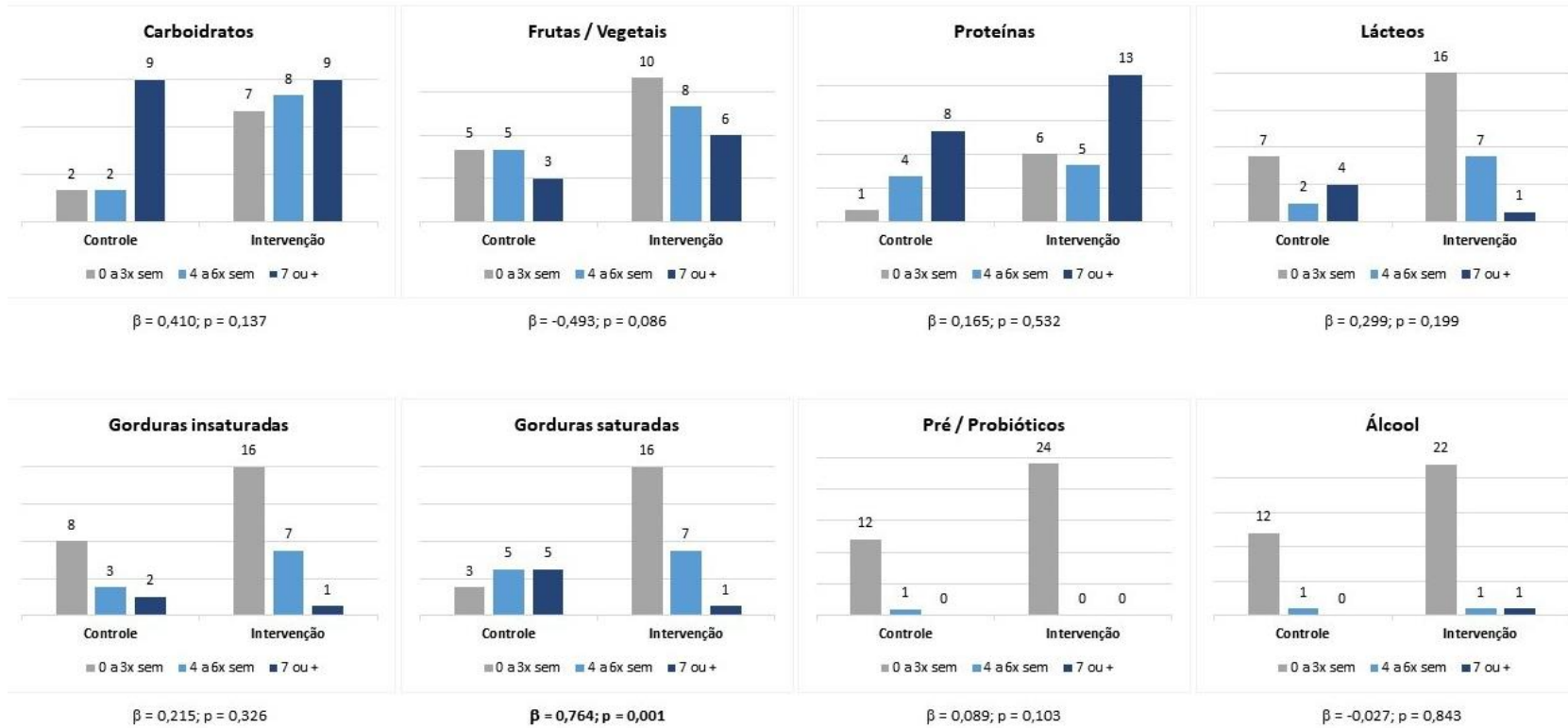
Você consome bebida alcoólica? Em caso positivo, quantas doses por semana? Obs: uma dose é equivalente a 1 lata de cerveja, 1 taça de vinho ou 1 dose de bebidas destiladas. \*

- Nenhuma
- 1 a 3x
- 4 a 6x
- 7 ou mais

## APÊNDICE E – Lista de exercícios do programa de HIIT

Semanas	Descrição dos exercícios
1 e 2	Elevação de joelhos e braços/Agachamento+elevação lateral da perna/Prancha alta com flexão-extensão de joelhos/Abdominal remador/Deslocamentos laterais 2x2 tocando solo.
3 e 4	Prancha baixa+rotação do tronco/Elevação de joelhos cruzada tocando cotovelos/Abdominal escalador/Agachamento+chute à frente/Torção russa.
5 e 6	Prancha alta tocando joelhos/Afundo alternado/Prancha invertida (com joelhos flexionados) tocando o pé contralateral/Flexão de cotovelos com apoio nos joelhos/Agachamento com deslocamento lateral da perna ( <i>side lunge</i> ), tocando tornozelo contralateral.
7 e 8	Canivete unilateral alternado/ <i>Slow burpee</i> (uma perna de cada vez)/Deslocamento frente-atrás tocando o solo/ Afundo alternado para trás, tocando a mão no solo/Marcha estática+deslocamento lateral (4x4).
9 e 10	Prancha com deslocamento lateral 1x1+Elevação de joelhos e braços (4x4)/Marcha estática+Elevação de joelhos e braços(8x8)/Deslocamento lateral zig-zag (4x) tocando a mão no solo/Skipping baixo (8x)+Agachamento (2x)/Deslocamento lateral+ <i>Slow burpee</i> .
11 e 12	Prancha alta com elevação lateral do joelho alternado/ <i>Frankenstein</i> /Elevação dos calcanhares atrás+Elevação dos braços/Elevação de joelhos alternado (3x cada lado e troca)/ <i>Slow burpee</i> +Elevação os joelhos (2x).

APÊNDICE F – Frequência semanal de consumo dos grupos alimentares e comparações entre os grupos controle e intervenção, no *baseline*.



Utilizada a análise de modelos lineares generalizados ( $p < 0,05$ ).

APÊNDICE G – Efeito mediado do HIIT sobre os parâmetros de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, e marcadores inflamatórios e metabólicos.

**Tabela 6** – Potenciais mediadores do efeito do HIIT sobre os parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes.

	<b>Coefficiente <i>a</i></b> <b>β (95% IC)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>EP</b>	<b>Coefficiente <i>b</i></b> <b>β (95% IC)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>EP</b>	<b>Coefficiente <i>c</i></b> <b>β (95% IC)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>EP</b>
<b>Mediador - MM</b>	-0,29 (-1,55-0,96)	0,64	0,64						
HOMA-IR	-			0,070 (-0,042-0,182)	0,223	0,057	0,914 (-0,590-2,418)	0,234	0,767
Insulina (μUI/mL)	-			0,229 (-0,122-0,581)	0,201	0,179	1,823 (-2,840-6,485)	0,444	2,378
Leptina (ng/mL)	-			0,281 (-0,069-0,631)	0,116	0,178	-0,440 (-5,157-4,276)	0,855	2,406
TBA-RS (nmoL/mg)	-			0,055 (-0,022-0,131)	0,160	0,038	1,392 (0,282; 2,501)	<b>0,014</b>	0,566
Sulfidrilas (nmoL/mg)	-			0,227 (0,030-0,425)	<b>0,024</b>	0,100	-7,497 (-10,34- -4,646)	<b>&lt;0,001</b>	1,454
Carbonilas (nmoL/mg)	-			-0,020 (-0,088-0,048)	0,562	0,034	1,779 (0,840-2718)	<b>&lt;0,001</b>	0,479
CAT (μmoL/mL)	-			0,013 (-0,053-0,080)	0,698	0,033	-1,626 (-2,548- -0,705)	<b>0,001</b>	0,470
GSH-Px (μmoL/mL)	-			0,017 (-0,063-0,098)	0,676	0,041	-1,581 (-2,694- -0,468)	<b>0,005</b>	0,567
SOD (μmoL/mL)	-			-0,024 (-0,051-0,003)	0,086	0,014	-0,591 (-0,986- -0,196)	<b>0,003</b>	0,201

Coefficiente *a*, efeito do HIIT sobre o mediador; coeficiente *b*, efeito do mediador sobre a variável dependente; coeficiente *c*, efeito direto do HIIT sobre a variável dependente; IC, intervalo de confiança; EP, erro padrão; MM, massa magra; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; TBA-RS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; CAT, catalase; GSH-Px, glutatona peroxidase; SOD, superóxido dismutase; utilizada a análise de modelos lineares generalizados ( $p < 0,05$ ).



**Tabela 7** - Potenciais mediadores do efeito do HIIT sobre os parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes (continuação).

	<b>Coefficiente <i>a</i></b> <b><math>\beta</math> (IC 95%)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>EP</b>	<b>Coefficiente <i>b</i></b> <b><math>\beta</math> (IC 95%)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>EP</b>	<b>Coefficiente <i>c</i></b> <b><math>\beta</math> (IC 95%)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>EP</b>
<b>Mediador - IMC</b>	-0,32 (-1,33-0,66)	0,51	0,51						
HOMA-IR	-			0,124 (-0,006-0,254)	0,062	0,066	0,914 (-0,590-2,418)	0,234	0,767
Insulina ( $\mu$ UI/mL)	-			0,555 (0,360-0,750)	<b>&lt;0,001</b>	0,099	1,823 (-2,840-6,485)	0,444	2,378
Leptina (ng/mL)	-			-0,322 (-1,332-0,669)	0,516	0,510	-0,440 (-5,157-4,276)	0,855	2,406
TBA-RS (nmol/mg)	-			0,048 (-0,046-0,142)	0,321	0,048	1,392 (0,282-2,501)	<b>0,014</b>	0,566
Sulfidrilas (nmol/mg)	-			0,293 (0,052-0,535)	<b>0,017</b>	0,123	-7,497 (-10,347- -4,646)	<b>&lt;0,001</b>	1,454
Carbonilas (nmol/mg)	-			0,405 (0,248-0,556)	<b>&lt;0,001</b>	0,080	1,779 (0,840-2718)	<b>&lt;0,001</b>	0,479
CAT ( $\mu$ mol/mL)	-			0,055 (-0,020-0,131)	0,152	0,038	-1,626 (-2,548- -0,705)	<b>0,001</b>	0,470
GSH-Px ( $\mu$ mol/mL)	-			0,083 (-0,009-0,174)	0,077	0,046	-1,581 (-2,694- -0,468)	<b>0,005</b>	0,567
SOD ( $\mu$ mol/mL)	-			-0,016 (-0,049-0,016)	0,326	0,016	-0,591 (-0,986- -0,196)	<b>0,003</b>	0,201
<b>Mediador - CA</b>	-0,64 (-2,59-3,88)	0,69	1,65						
HOMA-IR	-			0,048 (-0,016-0,112)	0,142	0,032	0,914 (-0,590-2,418)	0,234	0,767
Insulina ( $\mu$ UI/mL)	-			0,123 (-0,085-0,331)	0,246	0,106	1,823 (-2,840-6,485)	0,444	2,378
Leptina (ng/mL)	-			0,091 (-0,110-0,293)	0,374	0,102	-0,440 (-5,157-4,276)	0,855	2,406
TBA-RS (nmol/mg)	-			0,030 (-0,013-0,073)	0,171	0,021	1,392 (0,282-2,501)	<b>0,014</b>	0,566
Sulfidrilas (nmol/mg)	-			0,181 (0,078-0,284)	<b>0,001</b>	0,052	-7,497 (-10,347- -4,646)	<b>&lt;0,001</b>	1,454
Carbonilas (nmol/mg)	-			0,002 (-0,049-0,054)	0,931	0,262	1,779 (0,840-2718)	<b>&lt;0,001</b>	0,479
CAT ( $\mu$ mol/mL)	-			0,012 (-0,025-0,049)	0,517	0,018	-1,626 (-2,548- -0,705)	<b>0,001</b>	0,470
GSH-Px ( $\mu$ mol/mL)	-			0,034 (-0,010-0,078)	0,128	0,224	-1,581 (-2,694- -0,468)	<b>0,005</b>	0,567
SOD ( $\mu$ mol/mL)	-			-0,001 (-0,017-0,015)	0,915	0,0082	-0,591 (-0,986- -0,196)	<b>0,003</b>	0,201

Coefficiente *a*, efeito do HIIT sobre o mediador; coeficiente *b*, efeito do mediador sobre a variável dependente; coeficiente *c*, efeito direto do HIIT sobre a variável dependente; IC, intervalo de confiança; EP, erro padrão; IMC, índice de massa corporal; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; TBA-RS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; CAT, catalase; GSH-Px, glutatona peroxidase; SOD, superóxido dismutase; CA, circunferência abdominal; utilizada a análise de modelos lineares generalizados ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 8** – Potenciais mediadores do efeito do HIIT sobre os parâmetros metabólicos, inflamatórios, de estresse oxidativo e enzimas antioxidantes (continuação).

	<b>Coefficiente <i>a</i></b> <b>β (95% IC)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>EP</b>	<b>Coefficiente <i>b</i></b> <b>β (95% IC)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>EP</b>	<b>Coefficiente <i>c</i></b> <b>β (95% IC)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>EP</b>
<b>Mediador - %G</b>	-0,15 (-1,11-0,79)	0,74	0,48						
HOMA-IR	-			0,233 (0,017-0,449)	<b>0,034</b>	0,110	0,914 (-0,590-2,418)	0,234	0,767
Insulina (μUI/mL)	-			0,602 (-0,083-1,287)	0,085	0,349	1,823 (-2,840-6,485)	0,444	2,378
Leptina (ng/mL)	-			-0,086 (-0,804-0,631)	0,814	0,366	-0,440 (-5,157-4,276)	0,855	2,406
TBA-RS (nmol/mg)	-			0,071 (-0,097-0,239)	0,407	0,085	1,392 (0,282-2,501)	<b>0,014</b>	0,566
Sulfidrilas (nmol/mg)	-			0,554 (0,089-1,018)	<b>0,019</b>	0,236	-7,497 (-10,347- -4,646)	<b>&lt;0,001</b>	1,454
Carbonilas (nmol/mg)	-			0,032 (-0,110-0,175)	0,656	0,072	1,779 (0,840-2718)	<b>&lt;0,001</b>	0,479
CAT (μmol/mL)	-			0,090 (-0,048-0,229)	0,202	0,070	-1,626 (-2,548- -0,705)	<b>0,001</b>	0,470
GSH-Px (μmol/mL)	-			0,158 (-0,002-0,317)	0,054	0,081	-1,581 (-2,694- -0,468)	<b>0,005</b>	0,567
SOD (μmol/mL)	-			0,015 (-0,044-0,074)	0,618	0,030	-0,591 (-0,986- -0,196)	<b>0,003</b>	0,201
<b>Mediador - MG</b>	-0,88 (-2,9-1,13)	0,38	1,02						
HOMA-IR	-			0,075 (0,006-0,144)	<b>0,033</b>	0,035	0,914 (-0,590-2,418)	0,234	0,767
Insulina (μUI/mL)	-			-0,198 (-0,022-0,418)	0,078	0,112	1,823 (-2,840-6,485)	0,444	2,378
Leptina (ng/mL)	-			0,047 (-0,184-0,277)	0,693	0,117	-0,440 (-5,157-4,276)	0,855	2,406
TBA-RS (nmol/mg)	-			0,031 (-0,020-0,082)	0,234	0,026	1,392 (0,282-2,501)	<b>0,014</b>	0,566
Sulfidrilas (nmol/mg)	-			0,183 (0,049-0,317)	<b>0,007</b>	0,068	-7,497 (-10,347- -4,646)	<b>&lt;0,001</b>	1,454
Carbonilas (nmol/mg)	-			-0,002 (-0,046-0,042)	0,925	0,022	1,779 (0,840-2718)	<b>&lt;0,001</b>	0,479
CAT (μmol/mL)	-			-0,022 (-0,021-0,065)	0,316	0,021	-1,626 (-2,548- -0,705)	<b>0,001</b>	0,470
GSH-Px (μmol/mL)	-			0,040 (-0,011-0,091)	0,128	0,026	-1,581 (-2,694- -0,468)	<b>0,005</b>	0,567
SOD (μmol/mL)	-			-0,007 (-0,025-0,011)	0,467	0,009	-0,591 (-0,986- -0,196)	<b>0,003</b>	0,201

Coefficiente *a*, efeito do HIIT sobre o mediador; coeficiente *b*, efeito do mediador sobre a variável dependente; coeficiente *c*, efeito direto do HIIT sobre a variável dependente; IC, intervalo de confiança; EP, erro padrão; %G, percentual de gordura; MG, massa gorda; HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*; TBA-RS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; CAT, catalase; GSH-Px, glutatona peroxidase; SOD, superóxido dismutase; utilizada a análise de modelos lineares generalizados ( $p < 0,05$ ).

## ANEXO A – Publicação de capítulo de livro





# CERTIFICADO

Certificamos que

Seven Publicações Ltda, vem por meio desta declarar que o artigo **Inflamação crônica subclínica na obesidade: Respostas imunometabólicas, estado redox e exercício físico**, de Deise Cristiane Moser, Roberta Sandoval Prado Fontanella, Débora Delwing-Dal Magro, Carla Werlang Coelho e Daniela Delwing de Lima, foi PUBLICADO em um capítulo individual do livro, tema: CIÊNCIAS DA SAÚDE E SUAS DESCOBERTAS CIENTÍFICAS, sob o número de registro ISBN: 978-65-84976-35-1

**Link da publicação:** <http://sevenpublicacoes.com.br/index.php/editora/article/view/1415>  
**DOI:** 10.56238/ciesaudesv1-076

Por fim, assino esta declaração.



ISBN: 978-65-84976-35-1  
9 786584 976351  
CBL

São José dos Pinhais, Brasil, 26 de maio de 2023.



**Nathan Albano Valente**  
Editor de redação

## ANEXO B – Submissão de revisão sistemática a periódico científico

----- Mensagem encaminhada -----

De: **Francisco Navarro** <[francisco@ibpufex.com.br](mailto:francisco@ibpufex.com.br)>  
Data: dom., 5 de mar. de 2023 às 20:46  
Assunto: [RBONE] Agradecimento pela submissão  
Para: Larissa Delmonego <[laridelmonego@gmail.com](mailto:laridelmonego@gmail.com)>

Larissa Delmonego,

Agradecemos a submissão do trabalho "Efeitos do Treinamento Intervalado de Alta Intensidade sobre o Estado Redox e as Respostas Imunometabólicas na Obesidade - Uma Revisão Sistemática" para a revista RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento. Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/authordashboard/submitmission/2299>  
Login: laridelmonego

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Francisco Navarro

---

RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento  
<http://www.rbone.com.br>

### Submissões

## Efeitos do Treinamento Intervalado de Alta Intensidade sobre o Estado Redox e as Respostas Imunometabólicas na Obesidade - Uma Revisão Sistemática

Deise Cristiane Moser, Larissa Delmonego, Maria Augusta do Nascimento Schramm, Eduardo ...

Submissão [Avaliação](#) [Edição de Texto](#) [Editoração](#)

### Arquivos da Submissão

84541 | laridelmonego\_RevSist\_V4 - Submissão Revista RBONE.docx | março 5, 2023 | [Texto do artigo](#)

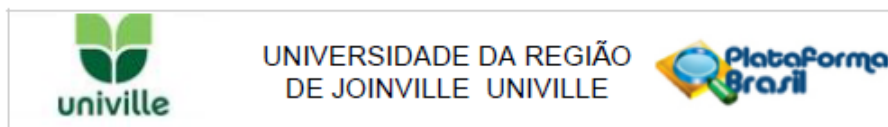
[Q](#) [Buscar](#)

[Baixar Todos os Arquivos](#)

### Discussão da pre-avaliação

Nome	De	Última resposta	Respostas	Fechado
<a href="#">Comentários para o editor</a>	laridelmonego	-	0	<input type="checkbox"/>
	2023-03-05 03:43			

## ANEXO C - Parecer consubstanciado do CEP/Univille



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estado Redox, Imunometabolismo e Meta-inflamação na Obesidade: Expressão Gênica e Respostas ao Treinamento Intervalado de Alta Intensidade.

**Pesquisador:** DEISE CRISTIANE MOSER

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 35525120.0.0000.5386

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE - UNIVILLE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.593.743

**Apresentação do Projeto:**

A obesidade grave e suas comorbidades estão associadas a um quadro de meta-inflamação que envolve mecanismos subjacentes que atuam sinergicamente na resposta imunometabólica, os quais podem ser modulados pelo exercício físico. Este estudo pretende analisar os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) sobre o estado redox, a meta-inflamação e a resposta imunometabólica, em portadores de obesidade grave entre 25 e 39 anos de idade, provenientes do Programa Obesimor do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt (HRHDS). Esta pesquisa terá um caráter quantitativo com delineamento quase-experimental, aplicando-se um protocolo de HIIT por 12 semanas. Após a amostragem, os participantes selecionados serão alocados aleatoriamente em dois grupos (controle – GC; e intervenção - GI), ambos submetidos à intervenção do Programa Obesimor e às avaliações previstas neste estudo, dentre elas: análises bioquímicas de parâmetros do estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, marcadores inflamatórios, metabólicos e de expressão gênica; medidas antropométricas e de composição corporal; pressão arterial; aptidão cardiorrespiratória; níveis de atividade física e de estresse psíquico; hábitos alimentares; perfil socioeconômico; e medida da temperatura corporal através de imagens térmicas por infravermelho. O protocolo de HIIT será aplicado somente no GI e todas as avaliações serão realizadas no início e ao final do estudo, a fim de comparar os resultados. A expectativa em relação ao estudo é que o protocolo de HIIT seja capaz de promover melhorias do estado redox, da meta-inflamação e da resposta imunometabólica, observando-se redução dos

**Endereço:** Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 119. campus Bom Retiro  
**Bairro:** Zona Industrial **CEP:** 89.219-710  
**UF:** SC **Município:** JOINVILLE  
**Telefone:** (47)3461-9235 **E-mail:** comitetica@univille.br

## ANEXO D – Carta de anuência da Secretaria Municipal de Saúde

SEI/PMJ - 0012372720 - Ofício

file:///home/ubujo/Downloads/Oficio\_0012372720.html

**Prefeitura de Joinville**

OFÍCIO SEI Nº 0012372720/2022 - SES.UGE.CEIS

À pesquisadora DANIELA DELWING DE LIMA

Joinville, 25 de março de 2022.

Assunto: **Autorização de Pesquisa**

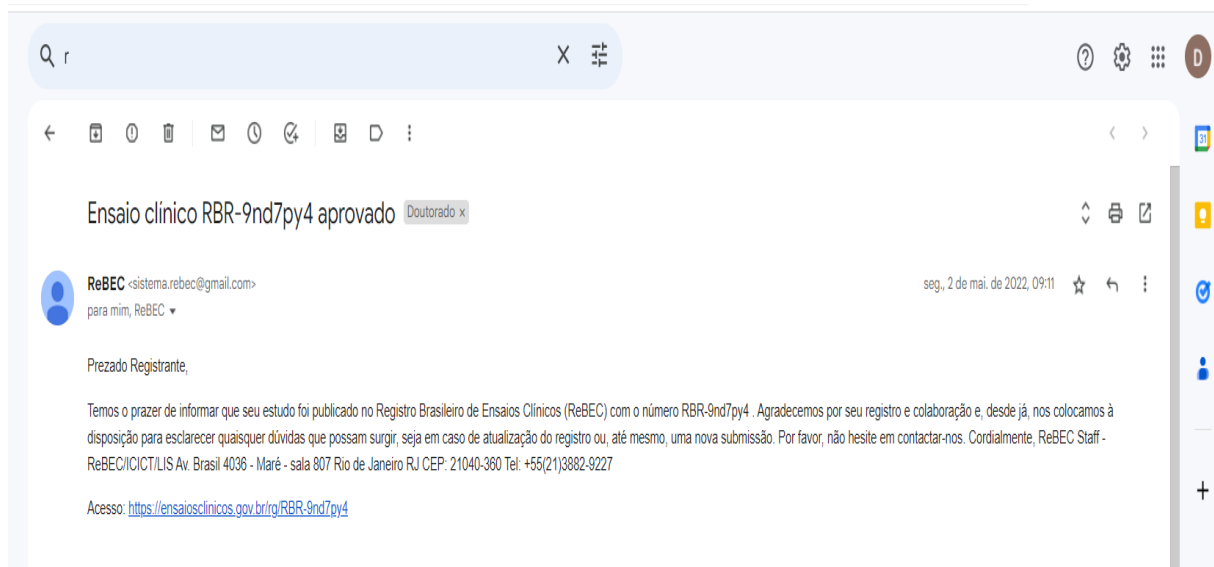
Prezados,

Declaro para os devidos fins e efeitos legais que tomei conhecimento do projeto de pesquisa '**Estado Redox, Imunometabolismo e Meta-inflamação na Obesidade: Expressão Gênica e Respostas ao Treinamento Intervalado de Alta Intensidade**', disponibilizado em sua última versão em 03/03/2022 por e-mail a este setor, conduzido pela estudante DEISE CRISTIANE MOSER, sob orientação da Prof. Dra. Daniela Delwing de Lima, como requisito para obtenção do grau de Doutorado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE da UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE e dentro do preconizado pelas Resoluções CNS 466/12, 510/16 e complementares.

Na condição de responsável legal em nome da Secretaria Municipal da Saúde, dou **anuência** a captação dos participantes da pesquisa nas Unidades Básicas de Saúde da rede municipal, condicionada:

1. Que a pesquisadora submeterá ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVILLE versão do seu projeto incluindo a captação dos usuários nas UBSF;

## ANEXO E - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC)





## ANEXO F – Escala CR10 de Borg

0	Nada
0,5	Extremamente fraco/leve
1	Muito fraco/leve
2	Fraco
3	Moderado
4	
5	Forte/Intenso
6	
7	Muito forte/intenso
8	
9	
10	Extremamente forte

## ANEXO G - Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)



## QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA.

nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Idade: \_\_\_ Sexo: F ( ) M ( ) Você trabalha de forma remunerada: ( ) Sim ( ) Não.  
 Quantas horas você trabalha por dia: \_\_\_ Quantos anos completos você estudou: \_\_\_  
 De forma geral sua saúde está: ( ) Excelente ( ) Muito boa ( ) Boa ( ) Regular ( ) Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana (**última semana**). As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim.

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

## SEÇÃO 1 - ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NAO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

**1a.** Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?  
 ( ) Sim ( ) Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NAO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

**1b.** Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor, **NAO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - **Vá para a 1 D**

**1c.** Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**1d.** Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades moderadas, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves como parte do seu trabalho?

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - **Vá para a questão 1f**

**1e.** Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

- 1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades vigorosas, por pelo menos 10 minutos contínuos, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas como parte do seu trabalho:  
 \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - Vá para a questão 2a.
- 1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA fazendo atividades físicas vigorosas como parte do seu trabalho?  
 \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

- 2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?  
 \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - Vá para questão 2c
- 2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA andando de carro, ônibus, metrô ou trem?  
 \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

Agora pense somente em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

- 2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (NÃO inclua o pedalar por lazer ou exercício)  
 \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para a questão 2e.
- 2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala POR DIA para ir de um lugar para outro?  
 \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos
- 2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (NÃO inclua as caminhadas por lazer ou exercício)  
 \_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para a Seção 3.
- 2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta? (NÃO inclua as caminhadas por lazer ou exercício)  
 \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

### SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense *somente* naquelas atividades físicas que você faz por pelo menos 10 minutos contínuos.

3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar no jardim ou quintal.

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA      ( ) Nenhum - Vá para questão 3c.

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta POR DIA fazendo essas atividades moderadas no jardim ou no quintal?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

3c. Em quantos dias da última semana você fez atividades moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão dentro da sua casa.

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA      ( ) Nenhum - Vá para questão 3e.

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas dentro da sua casa quanto tempo no total você gasta POR DIA?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

3e. Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas vigorosas no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA      ( ) Nenhum - Vá para a seção 4.

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas no quintal ou jardim quanto tempo no total você gasta POR DIA?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

#### SEÇÃO 4 - ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz por pelo menos 10 minutos contínuos. Por favor, NÃO inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre?

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para questão 4c

4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre, quanto tempo no total você gasta POR DIA?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades moderadas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis:

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para questão 4e.

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

4e. Em quantos dias da última semana você fez atividades vigorosas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer exercícios aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer

Jogging (trote):

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) Nenhum - Vá para seção 5.

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

#### SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## ANEXO H – Classificação do nível de atividade física



## CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ

- 1. MUITO ATIVO:** aquele que cumpriu as recomendações de:
- VIGOROSA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão
  - VIGOROSA:  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão.
- 2. ATIVO:** aquele que cumpriu as recomendações de:
- VIGOROSA:  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão; **ou**
  - MODERADA ou CAMINHADA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão; ou
  - Qualquer atividade somada:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 150$  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:
- IRREGULARMENTE ATIVO A:** aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade:
- Frequência: 5 dias /semana **ou**
  - Duração: 150 min / semana
- 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.

## Exemplos:

Indivíduos	Caminhada		Moderada		Vigorosa		Classificação
	F	D	F	D	F	D	
1	-	-	-	-	-	-	Sedentário
2	4	20	1	30	-	-	Irregularmente Ativo A
3	3	30	-	-	-	-	Irregularmente Ativo B
4	3	20	3	20	1	30	Ativo
5	5	45	-	-	-	-	Ativo
6	3	30	3	30	3	20	Muito Ativo
7	-	-	-	-	5	30	Muito Ativo

F = Frequência – D = Duração

CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL – CELAFISCS -  
 INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL  
 Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br  
 Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se

## ANEXO I - Critério Brasil

**Variáveis**

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louca	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 de família e acesso a serviços públicos**

Grau de instrução do chefe da família	
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1
Fundamental II completo / Médio incompleto	2
Médio completo / Superior incompleto	4
Superior completo	7
Serviços públicos	
	Não Sim
Água encanada	0 4
Rua pavimentada	0 2

**Cortes do Critério Brasil**

Classe	Pontos
1 – A	45 – 100
2 - B1	38 – 44
3 - B2	29 – 37
4 - C1	23 - 28
5 - C2	17 – 22
6 - DE	0 – 16

## ANEXO J - Escala de Estresse Percebido (PSS-10)

<b>PERGUNTAS</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Às vezes</b>	<b>Regularmente</b>	<b>Sempre</b>
1. Você é incomodado por acontecimentos inesperados?					
2. É difícil controlar coisas importantes de sua vida?					
3. Você se sente nervoso e estressado?					
4. Você já pensou que não poderia assumir todas as suas tarefas?					
5. Você gerencia bem os momentos tensos?					
6. Você se sente irritado quando os acontecimentos saem de seu controle?					
7. Você já se surpreendeu com pensamentos, como por exemplo: "deveria melhorar a minha qualidade de vida"?					
8. Você acha que as dificuldades se acumulam a tal ponto de não poder controlá-las?					
9. Você enfrenta com sucesso os pequenos problemas do cotidiano?					
10. Você sente que domina bem as situações?					

<b>Escore</b>	<b>Nunca</b>	<b>Quase nunca</b>	<b>Às vezes</b>	<b>Regularmente</b>	<b>Sempre</b>
Questões 1, 2, 3, 6, 8, 10	0	1	2	3	4
Questões 4, 5, 7, 9	4	3	2	1	0



**Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações**

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 17/11/2023.

1. Identificação do material bibliográfico:  Tese  Dissertação  Trabalho de Conclusão

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Deise Cristiane Moser

Orientador: Profª Drª Daniela Delwing de Lima    Coorientador: Profª Drª Carla Werlang Coelho

Data de Defesa: 11/9/2023

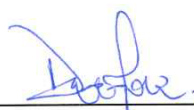
Título: Estado redox e metainflamação na obesidade: respostas ao treinamento intervalado de alta intensidade.

Instituição de Defesa: Universidade da Região de Joinville - Univille

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral  Sim  Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.



Assinatura do autor

Joinville, 17 de novembro de 2023

Local/Data