

**JANESCA MANSUR GUEDES**

**EFEITOS DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE  
TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE A ADIPOSIDADE EM  
CAMUNDONGOS OBESOS**

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade do  
Extremo Sul Catarinense para obtenção  
do título de Doutora em Ciências da  
Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Teodoro  
de Souza

**CRICIÚMA  
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

G924e Guedes, Janesca Mansur.

Efeitos de diferentes protocolos de treinamento resistido sobre a adiposidade em camundongos obesos / Janesca Mansur Guedes; orientador: Claudio Teodoro de Souza, – Criciúma, SC : Ed. do Autor, 2016.

89 p: il. ; 21 cm.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, SC, 2016.

1. Obesidade. 2. Adiposidade corporal. 3. Treinamento de resistência muscular. 4. Treinamento com pesos – Hipertrofia. 5. Hipertrofia muscular. 6. Metabolismo dos lipídios. Título.

CDD. 22<sup>a</sup> ed. 613.713

Bibliotecária Rosângela Westrupp – CRB 14<sup>º</sup>/364

Biblioteca Central Prof. Eurico Back – UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão  
Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)  
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

---

## PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a arguição da Tese de DOUTORADO apresentada pela candidata **Janesca Mansur Guedes** sob o título “**Efeitos de diferentes protocolos de treinamento resistido sobre a adiposidade em camundongos obesos**”, para obtenção do grau de **DOUTOR EM CIÊNCIAS DA SAÚDE** do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e arguido a candidata, os membros são de parecer pela “**APROVAÇÃO**” da Tese.

Criciúma, SC, 29 de agosto de 2016.

Prof. Dr. **ALEXANDRE PASTORIS MÜLLER**  
Membro Relator – UNESC

Prof. Dr. **PAULO CÉSAR LOCK SILVEIRA**  
Membro Interno – UNESC

Prof. Dr. **LUÍZ GUILHERME ANTONACCI GUGLIELMO**  
Membro Externo – UFSC

Prof. Dr. **RAFAEL CYRILLIANO DUTRA**  
Membro Externo – UFSC

Prof. Dr. **Claudio Teodoro de Souza**  
Orientador

Prof. Dr. **Claudio Teodoro de Souza**  
Coordenador do PPGCS



### **FOLHA INFORMATIVA**

Esta tese foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense.



Ao meu esposo, **Olivo**, à minha filha, **Mariana**, pelo apoio e amor incondicional. A minha felicidade e o meu sucesso é a felicidade e o sucesso da minha família. “I love you too”, como diz a minha filha.



## AGRADECIMENTOS

*“A frase ‘a pessoa se fez sozinha’ não existe, carece de veracidade. Todos nós somos feitos por outras milhares de pessoas. Cada ser que fez algo de bom para nós, ou nos disse algumas palavras de conforto ou aprovação, influenciou em nossa personalidade e nossos atos. É por isso que elas se transformam em parte de qualquer sucesso nosso”. George Matthew Adams, escritor.*

Sou grata:

Pelo meu orientador, Dr. Claudio Teodoro de Souza, pela sua sabedoria, compreensão, disponibilidade e pelo apoio.

Pela grande equipe do LAFIBE (2012-2016: Cláudio, Thaís, Schérolin, Bruno, Daniela, Ariete, Gabriela, Matheus, Vitor, Hemelin, Lara, João Anníbal): vocês fazem parte desta conquista. “Vocês fazem a diferença”;

Aos colegas de: trabalho, doutorado, viagem, colegas de dividir angústias, de dar apoio, de falar que “tudo vai dar certo”, “continue a nadar”. Aos amigos Ana Lúcia, Elvis, Fernanda, Irani, Márcia, Mari, Miriam e Wolnei.

Minha gratidão e lembrança para a colega Lisia Spalding, que foi a primeira a apresentar e a incentivar a pesquisa científica, ainda na graduação.

Ao grande mestre fisioterapeuta Roni Silveira, onde tive a oportunidade de aprender a ser fisioterapeuta e a ser incentivada ao ensino e a docência.

Aos meus pais, Joana e Mirson, que incansavelmente sempre me desejavam uma boa viagem e me ajudaram em tudo o que eu precisava, deixando o fardo mais leve.

A equipe de apoio, que quando eu viajava ficava cuidando da minha “pitoquinha” Mariana: Ana Cristina, Rafaela, Caroline, Márcia, Marília, Marluse, Ana Helena e Dona Cátia.

A Mariana, minha filha de 5 anos, desde que nasceu escutou e vivenciou que a mãe está fazendo doutorado. Numa destas noites de estudo, eu falei para ela: “filha se eu pudesse eu estaria dormindo, porque você não vai dormir e descansar?”, a minha filha respondeu: “mãe, amiga é para estas coisas, fazer companhia, e quando eu crescer quero estudar também, igual a você, em *Quiciuma*”. Amor infinito!!!

Ao Olivo, meu marido, pelas mensagens de apoio e de incentivo; pela sua compreensão do meu cansaço e dos pensamentos distantes, da sua paciência, minha gratidão.

À Deus, pela sua bondade infinita de ter colocado pessoas na minha vida que me ajudaram nesta caminhada!!!



*“Todos nós sabemos alguma coisa.  
Todos nós ignoramos alguma coisa.  
Por isso, aprendemos sempre”.*  
*Paulo Freire*



## RESUMO

A prevalência e a incidência da obesidade tem aumentado em todo o mundo e está associada a várias doenças crônicas, como diabetes mellitus tipo 2, isquemia do coração, hipertensão e câncer e, como consequência, está relacionada a um risco de mortalidade prematura. Por outro lado, o exercício físico tem se caracterizado como um dos principais fatores ambientais para prevenir e reduzir a obesidade, aumentando a massa magra e diminuindo a gordura corporal. Enquanto existe unanimidade sobre os efeitos benéficos do exercício aeróbio sobre o controle ponderal, os efeitos do exercício resistido (mais comumente relacionado a exercícios de peso) ainda carecem de maiores investigações. Nesse sentido, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos dos treinamentos de resistência muscular, hipertrofia e força sobre a adiposidade corporal, alterações metabólicas e moleculares nos tecidos adiposo e muscular em camundongos *Swiss* obesos por dieta hiperlipídica. Para isso, foram utilizados dois grupos de camundongos *Swiss* machos: magros e obesos divididos aleatoriamente em oito grupos, (i) camundongos controle magro (dieta padrão) não treinado (DPNT); (ii) camundongos controle obeso (dieta hiperlipídica) não treinado (DHNT); (iii) camundongos magros submetidos ao treinamento de resistência muscular (DPTR); (iv) camundongos obesos submetidos ao treinamento de resistência muscular (DHTR); (v) camundongos magros submetidos ao treinamento de hipertrofia (DPTH); (vi) camundongos obesos submetidos ao treinamento de hipertrofia (DHTH); (vii) camundongos magros submetidos ao treinamento de força (DPTF); e (viii) camundongos obesos submetidos ao treinamento de força (DHTF). A dieta hiperlipídica consistiu de 38,5% de carboidrato, 15% de proteína, 46,5% de gordura e foi ofertada, assim como a água, *ad libitum*. O protocolo de treinamento consistiu em escaladas, por um período de dez semanas de exercícios, com frequência de dias alternados (dia sim, dia não). Nas 1<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup> e 10<sup>a</sup> semanas, realizou-se coletas de sangue caudal para análise de lactato para verificação da intensidade do treino. Quarenta e oito horas após a última sessão de treinamento os animais sofreram eutanásia. O sangue foi coletado e centrifugado para análises do ácido graxo livre e glicerol. O tecido adiposo epididimal, o perirenal, o retroperitoneal e o mesentérico foram retirados e pesados para determinação do índice de adiposidade. Em seguida o tecido adiposo epididimal e o quadríceps foram homogeneizados e análises moleculares realizadas através da técnica de *western blot*, como também fixados em



parafina para análises histológicas. No tecido adiposo foram analisados os níveis de proteínas pHSL<sup>ser660</sup>, pPKA, e pPerilipina, enquanto que no tecido muscular as moléculas analisadas foram a pAMPK e SDH. Para a análise dos dados, foi utilizado o teste ANOVA *two-way* seguido pelo teste *post hoc* de Tukey, considerando significativo um  $p < 0,05$ . A carga de treinamento ocorreu de maneira constante e igualitária, com excessão da primeira coleta que os grupo DPTF e DHTF apresentaram uma concentração de lactato maior que os grupos DPTR e DHTR, respectivamente. Nos animais obesos, os resultados demonstraram que as três modalidades de treinamento reduziram o peso corporal, a área adipocitária e aumento da área da fibra muscular do quadríceps quando comparados ao grupo DHNT. A redução do índice de adiposidade foi observada nos grupos DHTH e DHTF quando comparado ao grupo DHNT. Os camundongos magros treinados não reduziram o peso corporal, o índice de adiposidade e a área adipocitária quando comparados com o grupo DPNT. Os níveis séricos do ácido graxo livre e glicerol apresentaram diferença somente nos grupos DPTH e DPTF versus DPNT. Os níveis proteicos de pHSL<sup>ser660</sup> e de pPerilipina foram menores nos grupos que realizaram treinamento de hipertrofia e de força, tanto nos camundongos magros como nos obesos em comparação ao grupo não treinado; e os níveis proteicos de pPKA apresentaram-se elevados em todos os grupos que realizaram treinamento quando comparados ao grupo não treinado, em ambas as dietas. Em relação as análises moleculares no tecido muscular observou que os níveis proteicos de pAMPK aumentaram em todos os grupos que realizaram treinamento, tanto nos camundongos magros como nos obesos em comparação ao grupo não treinado; e os níveis proteicos de SDH também aumentaram em todos os grupos que realizaram treinamento quando comparado ao grupo não treinado, tanto nos camundongos magros como nos obesos, e os grupos DPTH e DPTF apresentaram valores maiores quando comparado ao grupo DPTR, assim como os grupos DHTH e DHTF apresentaram valores maiores que o grupo DHTR. Em conjunto, os resultados demonstraram que o protocolo de treinamento resistido utilizado pode reduzir a adiposidade em camundongos obesos - redução no peso corporal, redução no índice de adiposidade e, redução na área adipocitária; demonstrando ser eficiente para o controle da adiposidade.

**Palavras-chave:** Obesidade; Exercício resistido; Treinamento de resistência; Treinamento de hipertrofia; Metabolismo lipídico.



## ABSTRACT

The prevalence and incidence of obesity has increased in the world and is associated with many chronic diseases such as type 2 diabetes, heart ischemia, hypertension, and cancer. Consequently, they are related to a risk of premature mortality. On the other hand, exercise has been characterized as an important environmental factor reduce and prevent obesity, increase lean body mass and reduce body fat. While there is unanimity regarding the beneficial effects of aerobic exercise on weight control, resistance exercise (most commonly related to weight exercises) still deserves further investigation in the case of obesity therapy. In this effort, this study is aimed at evaluating the effect of muscle endurance training, hypertrophy, and body strength on adiposity and metabolic and molecular changes in adipose and muscle tissue in obese mice on a high fat diet (HD). The study population was composed of two groups of male Swiss mice, lean and obese, randomly divided into eight groups (i) lean control mice (standard diet) untrained (DPNT); (ii) obese control mice (fat diet) untrained (DHNT); (iii) lean mice subjected to endurance training (DPTR); (iv) obese mice subjected to endurance training (DHTR); (v) lean mice subjected to hypertrophy training (DPTH); (vi) obese mice subjected to hypertrophy training (DHTH); (vii) lean mice subjected to strength training (DPTF); and (viii) obese mice subjected to strength training (DHTF). The high fat diet consisted of 38.5% carbohydrate, 15% protein, and 46.5% fat and included water *ad libitum*. The training protocol consisted of climbing for a period of ten weeks with alternate days (day in, day out). During the 1<sup>st</sup>, 4<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> weeks, blood was collected for lactate analysis in order to check training intensity. Forty-eight hours after the last training session, the animals were euthanized. Blood was collected and centrifuged for free fatty acid and glycerol analyses. The epididymal, perirenal, mesenteric and retroperitoneal adipose tissues were removed and weighed to determine the adiposity index. Then the epididymal adipose tissue and the quadriceps were homogenized and molecular analyzes performed by western blot but also fixed in paraffin for histological analysis. In a second stage, the adipose tissue were analysed levels of proteins pHSL<sup>ser660</sup>, pPKA and Perilipina, where as in muscle tissue were analysed molecules pAMPK and SDH. Two-way ANOVA was applied for data analysis, and Tukey test was used for post-hoc analysis. The alpha level was set at 0,05 for all statistical tests. The training load was constant, with



the exception that the first collection of blood of the DPTF and DHTF groups showed a higher concentration of lactate than the DPTR and DHTR groups. In obese mice, the study results demonstrated that the three training modes induced reductions in body weight, and increased adipocyte in the quadriceps fiber area compared to the DHNT group. The reduction of adiposity index was observed in DHTH and DHTF groups when compared to DHNT group. Trained lean mice did not show a reduced body weight, adiposity index and adipocyte area when compared with the DPNT group. Serum free fatty acid and glycerol levels showed differences only in DPTH and DPTF versus DPNT groups. Protein levels pHSL<sup>ser660</sup> and Perilipina were lower in groups who underwent hypertrophy and strength training, both in lean mice as in obese compared to the untrained group; and protein levels are elevated pPKA presented in all groups were trained compared to the untrained group in both diets. In relation to molecular analyzes in muscle tissue observed that the protein levels of pAMPK increased in all groups were trained in both lean mice as in obese compared to the untrained group; and protein levels of SDH also increased in all groups were trained compared to untrained group in both lean mice and in obese, and DPTH and DPTF groups showed higher values compared to DPTR group as well as groups DHTH and DHTF showed higher values than DHTR group. Together, the results showed that resistance training protocol used can reduce adiposity in obese mice - reduction in body weight, reduction in adiposity index and reduction in adipocyte area; demonstrated to be effective for controlling adiposity.

**Keywords:** Obesity; resistance exercise; endurance training; hypertrophy training; lipid metabolism.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Figura representativa mostrando camundongos Swiss alimentado com dieta padrão e dieta hiperlipídica.....	45
<b>Figura 2.</b> Figura representativa da escada utilizada para os treinamentos.....	46
<b>Figura 3.</b> Protocolo de treinamento de resistência muscular.....	47
<b>Figura 4.</b> Protocolo de treinamento de hipertrofia.....	47
<b>Figura 5.</b> Protocolo de treinamento de força.....	47
<b>Figura 6.</b> Concentrações de lactato sanguíneo.....	52
<b>Figura 7.</b> Peso corporal de camundongos Swiss alimentados com dieta padrão e com dieta hiperlipídica submetidos a diferentes protocolos de treinamento físico.....	54
<b>Figura 8.</b> Efeitos dos diferentes treinamentos sobre o índice de adiposidade em animais alimentados com dieta padrão e com dieta hiperlipídica.....	56
<b>Figura 9.</b> Efeitos dos diferentes treinamentos sobre a área de secção transversal do adipócito em animais alimentados com dieta padrão e com dieta hiperlipídica .....	57
<b>Figura 10.</b> Efeitos dos diferentes treinamentos sobre a área de secção transversal da fibra muscular do quadríceps em animais alimentados com dieta padrão e dieta hiperlipídica.....	58
<b>Figura 11.</b> Efeitos dos diferentes treinamentos sobre os níveis séricos do NEFA e glicerol.....	59
<b>Figura 12.</b> Níveis proteicos das enzimas lipolíticas no tecido adiposo, em diferentes treinamentos, em animais alimentados com dieta padrão e dieta hiperlipídica.....	60
<b>Figura 13.</b> Níveis proteicos das enzimas metabólicas em músculo quadríceps, em diferentes treinamentos, em animais alimentados com dieta padrão e dieta hiperlipídica.....	61



## LISTA DE ABREVIATURAS

ABDH5 – alfa/beta hidrolase contendo o domínio da proteína 5  
ACC – acil-CoA carboxilase  
Adapt - adaptação  
AGCL – ácidos graxos de cadeia longa  
ADP – adenosina difosfato  
AMP – adenosina monofosfato  
AMPK – proteína quinase ativada por AMP  
AST – Área de secção transversal  
ATGL – lipase da gotícula de gordura no tecido adiposo  
ATP – adenosina trifosfato  
cAMP – adenosina monofosfato ciclico  
CGI -58 – identificação do gene comparativo 58  
CPT1 ou CPT-I – carnitina palmitoil transferase I  
CPT II - carnitina palmitoil transferase II  
DAG – diacilglicerol  
DH – dieta hiperlipídica  
DHNT – dieta hiperlipídica não treinado  
DHTF – dieta hiperlipídica treinamento de força  
DHTH – dieta hiperlipídica treinamento de hipertrofia  
DHTR – dieta hiperlipídica treinamento de resistência  
DP – dieta padrão  
DPNT – dieta padrão não treinado  
DPTF – dieta padrão treinamento de força  
DPTH – dieta padrão treinamento de hipertrofia  
DPTR – dieta padrão treinamento de resistência  
FABP – proteínas de ligação de ácidos graxos  
HSL – lipase sensível a hormônio  
IMC – índice de massa corporal  
LCAD – AcilCoa desidrogenase de cadeia longa  
LPL – lipase das lipoproteínas  
MAG – monoacilglicerol  
NEFA – ácidos graxos livres não esterificados  
NT – não treinado  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
PGC-1 – coativador 1 do receptor ativado por proliferador de peroxissoma



PKA – proteína quinase A  
SDH – succinato desidrogenase  
Sem - semanas  
TAG – triacilglicerol  
TF – treinamento de força  
TH – treinamento de hipertrofia  
TR – treinamento de resistência muscular  
TRP – treinamento resistido progressivo



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	31
1.1 OBESIDADE.....	31
1.2 EXERCÍCIO FÍSICO E SAÚDE.....	32
1.3 EXERCÍCIO RESISTIDO.....	33
1.4 EXERCÍCIO RESISTIDO E OBESIDADE.....	35
1.5 METABOLISMO DE LIPÍDEOS NO TECIDO ADIPOSEO E MÚSCULO ESQUELÉTICO.....	36
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	41
2.1 OBJETIVO GERAL.....	41
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	41
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	43
3.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	43
3.2 ANIMAIS.....	43
3.3 PROTOCOLOS DE TREINAMENTOS.....	46
<b>3.3.1 Protocolo de treinamento de resistência muscular.....</b>	47
<b>3.3.2 Protocolo de treinamento de hipertrofia.....</b>	47
<b>3.3.3 Protocolo de treinamento de força.....</b>	47
3.4 ANÁLISE DO LACTATO SANGUÍNEO.....	48
3.5 DOSAGENS SÉRICAS DO ÁCIDO GRAXO LIVRE E GLICEROL.....	48
3.6 ÍNDICE DE ADIPOSIDADE E PESO CORPORAL.....	48
3.7 ANÁLISES DOS NÍVEIS DE PROTEÍNAS E DE FOSFORILAÇÃO POR WESTERN BLOTTING.....	48
3.8 ANÁLISE HISTOLÓGICA.....	49
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
<b>4 RESULTADOS.....</b>	51
4.1 LACTATO SANGUÍNEO.....	51
4.2 PESO CORPORAL.....	53
4.3 ÍNDICE DE ADIPOSIDADE.....	54
4.4 ÁREA DE SECCÃO TRANSVERSAL DO ADIPÓCITO.....	57
4.5 ÁREA DE SECCÃO TRANSVERSAL DA FIBRA MUSCULAR DO QUADRÍCEPS.....	58
4.5 NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDO GRAXO LIVRE E GLICEROL.....	58
4.6 FOSFORILAÇÃO E NÍVEIS PROTEICOS DAS ENZIMAS LIPOLÍTICAS EM TECIDO ADIPOSEO.....	59
4.7 FOSFORILAÇÃO E NÍVEIS PROTEICOS DAS ENZIMAS METABÓLICAS EM MÚSCULO QUADRÍCEPS.....	60
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	63
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	71



<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO A – Carta de aprovação da CEUA.....</b>	<b>87</b>



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 OBESIDADE

A prevalência e a incidência da obesidade têm aumentado em todo o mundo. Estudos da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que, em 2025, terão 2,3 bilhões de pessoas com excesso de peso ( $IMC \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) e 700 milhões de obesos ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), apresentando aumento de 75% nos casos de obesidade comparando dados do ano de 2005 (Nguyen e El-Serag, 2010), o que representa o dobro de pessoas obesas desde o ano de 1980 (Who, 2015). No mundo, a região que teve o maior aumento foi a Oceania (1,8 kg/m<sup>2</sup> por década), seguida pela América do Sul e Central (1,4 kg/m<sup>2</sup> por década) (Finucane et al., 2011). No Brasil, o número de pessoas obesas maiores de 18 anos aumentou rapidamente. Atualmente, no país, 17,9% da população encontra-se obesa e 52,5% apresenta excesso de peso (Vigitel, 2014). Esses dados, tão alarmantes, tornam a obesidade um problema de saúde pública e implicam um alto custo para o setor econômico do país (Visscher e Seidell, 2001; Mokdad et al., 2003; Swinburn et al., 2011).

A obesidade e o sobrepeso são definidos como um acúmulo anormal e excessivo de gordura que pode ser prejudicial para a saúde (Castanon et al., 2015) e está associada a várias doenças crônicas não transmissíveis e, se consolida como fator responsável por aproximadamente 80% de casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por 35% dos casos de isquemia do coração, por 55% dos casos de hipertensão (WHO, 2014), aumenta o risco de desenvolvimento de câncer (Renehan et al., 2008), doenças renais (McAinch, 2016), alterações no humor e disfunções cognitivas (Francis e Stevenson, 2013). Como consequência, o excesso de peso está relacionado a um risco de mortalidade prematura (Cerhan et al., 2014), causando, anualmente, quase três milhões de mortes em todo o mundo (Visscher e Seidell, 2001; Bouchard, 2003; Rose et al., 2007; Okay et al., 2009; Finucane et al., 2011).

Com etiologia complexa e multifatorial, a obesidade pode ser atribuída a uma interação entre o ambiente, a predisposição genética e o comportamento humano (Kopelman, 2000; Abeso, 2009; Nguyen e El-Serag, 2010). O peso corporal é resultado do balanço energético que é determinado pela ingestão e pelo gasto energético (Bouchard, 2003; Abeso, 2009). Tal gasto é determinado pela taxa metabólica basal (60 a 70%), pelo efeito térmico dos alimentos (10%) e pelo gasto de energia com atividade física (20 a 30%) (Abeso, 2009), ou seja, a obesidade pode ser um resultado do desequilíbrio no balanço energético (Who, 2014).

Em relação a indivíduos com predisposição genética para a obesidade, Samaras et al. (1999) observaram, em 950 mulheres gêmeas, que, quando realizavam exercício físico, apresentaram efeitos positivos na diminuição da massa adiposa, que sugere que o sedentarismo e o aumento da ingestão calórica são os fatores ambientais mais determinantes que o genético para o ganho de peso. Dessa forma, constata-se que o ambiente e o estilo de vida são fatores preponderantes no que concerne à aquisição ou à manutenção de uma apropriada faixa de peso (Strasser, 2013). Embora exista forte tendência de que a origem da obesidade seja dependente de fatores genéticos, isso não impede que fatores ambientais contribuam para a redução do peso (Abeso, 2009) e que a herdabilidade relacionada à obesidade possa ser modulada pela atividade física vigorosa (Reddon et al., 2016).

A partir da concepção de que a obesidade é, principalmente, decorrente de fatores ambientais, a adoção de dietas hiperlipídicas vem sendo utilizada como modelo de indução a obesidade em animais roedores para a realização de estudos invasivos (Estadella et al., 2004; Rosini et al., 2012; Farias et al., 2013). Uma dieta padrão na sua composição, por exemplo, tem em torno de 4-6% de lipídeos, já na dieta hiperlipídica, os lipídeos correspondem a 20-30% da sua composição, de tal modo que a dieta padrão tem, aproximadamente, 3.948kcal/kg e, a dieta hiperlipídica 5.358kcal/kg (Pauli et al., 2009; Marinho et al., 2012). Uma dieta rica em lipídeos induz ao acúmulo de gordura corporal em animais, promovendo um aumento no tamanho e no número de adipócitos, induzindo ao ganho de massa corporal, promovendo mudanças no perfil dos lipídeos e, conseqüentemente, promovendo os efeitos deletérios relacionados a obesidade (Lino 2013). Assim, a dieta hiperlipídica é um modelo frequentemente utilizado por induzir a obesidade nos roedores (Estadela et al., 2004; Panieloski-Costa et al., 2011; Speretta et al., 2012; Leite et al., 2013; Shen et al., 2015) e por sua semelhança com as respostas metabólicas decorrentes da obesidade em humanos (Tschöp e Heiman, 2001; Rosini et al., 2012).

## 1.2 EXERCÍCIO FÍSICO E SAÚDE

A atividade física é caracterizada por qualquer movimento corporal no qual se contrai um músculo esquelético para realizar movimento ou manter postura que gaste energia. O exercício físico, por sua vez, consiste na atividade física intencional, organizada, realizada ou praticada para desenvolver, melhorar ou exibir uma força ou capacidade específica (Robergs e Roberts, 2002) e está relacionada com uma melhora da

capacidade do sistema cardiorrespiratório e força muscular, atuando de forma eficiente na saúde e capacidade funcional (Powell et al., 2011).

Os exercícios físicos podem ser classificados de acordo com a tipo de treinamento (aeróbio *versus* resistido), e cada um desses produzem uma resposta metabólica, molecular e fisiológica diferente (Egan e Zierath, 2013). Os exercícios aeróbios são baseados na aptidão cardiorrespiratória, são de alta frequência, de baixa potência na contração muscular, podem durar alguns minutos ou mesmo algumas horas, com predomínio dos sistemas de energia oxidativo. Os exercícios resistidos, por sua vez, caracterizam-se por serem atividades de força de curta duração em intensidades elevadas e máximas, sua performance ocorre com baixa frequência e alta carga, e têm predomínio dos sistemas ATP-fosfogênio e glicolítico (Egan e Zierath, 2013).

O exercício físico tem se caracterizado como um dos principais fatores ambientais para prevenir e reduzir a obesidade, considera-se uma terapia primária para pacientes obesos (Klein et al., 2004). Existem evidências científicas de que o excesso de peso está inversamente associado ao exercício físico (Church, 2011). Há uma predominância de pesquisas sobre o treinamento aeróbio, bem como sua relação com o gasto de energia e metabolismo oxidativo, auxiliando, assim, na redução de peso e do tecido adiposo visceral (Sarsan et al., 2006; Ismael et al., 2012; Strasser, 2013). Em adição, o treinamento combinado de exercícios aeróbios e de força tem demonstrado resultados positivos no controle ponderal, melhores do que o treinamento aeróbio realizado de forma isolada (Park et al., 2003; Church, 2011; Ropelle, 2011; Sanal et al., 2013). O treinamento resistido tem despertado interesse em pesquisadores, uma vez que evidências têm mostrado aumentar a massa muscular e reduzir a massa gorda (Bean, 1999; Strasser e Schobersberger, 2011; Egan e Zierath, 2013; Strasser, 2013; Clark e Goon, 2015). Embora já evidenciado que o aumento da massa muscular pode ser um fator protetor para comorbidades; estudos sobre o treinamento resistido progressivo (TRP) no tratamento da obesidade são inconclusivos e carecem de maiores investigações.

### 1.3 EXERCÍCIO RESISTIDO

Exercício resistido é sinônimo de exercício de força, exercício com peso, exercício contra a resistência muscular (Fleck e Kraemer, 1999; Winett e Carpinelli, 2001; Mota et al., 2010), que envolve contrações ativas do músculo esquelético de um determinado segmento corporal contra uma resistência externa (Forjaz et al., 2003). Assim como a força,

é definida como “a capacidade neuromuscular de superar uma resistência externa e interna” (Bompa, 2002), podendo ou não estar relacionada com a área transversal do músculo (Egan e Zierath, 2013). Os exercícios resistidos são realizados em conjuntos de repetições (um movimento completo de um exercício proposto) e séries (número de repetições desenvolvidas de forma contínua) (Fleck e Kraemer, 1999; Teixeira, 2008).

Para promover mudanças na composição corporal e aumento de massa muscular, o treinamento resistido deve ser desenvolvido por um período que compreenda de 6 a 24 semanas (Fleck e Kraemer, 1999). O aumento da força muscular por consequência de um aumento da área transversa do músculo implica adaptações morfológicas desse tecido, tais como aumento no tamanho e número de miofibrilas, mudanças no tipo de fibra, aumento da densidade capilar por fibra muscular, aumento no número total de fibras musculares e alteração do tecido conjuntivo (Bompa, 2002; Folland e Williams, 2007). No entanto, essas adaptações fisiológicas estão associadas à intensidade e ao número de repetições executadas (Winett e Capinelli, 2001). A intensidade do exercício pode ser avaliada como um percentual de uma repetição máxima (1RM) (Fleck e Kraemer, 1999).

O treinamento resistido pode ser classificado em treinamento de resistência muscular (alta repetição e baixa resistência), treinamento de hipertrofia (média repetição e média resistência) e treinamento de força máxima (baixa repetição e alta resistência) (Badillo e Ayestarán, 2001; Badillo e Serna, 2002; Campos et al., 2002). A força dinâmica máxima melhora nos três protocolos de treinamento, e a resposta hipertrofica (aumento da área transversal da fibra muscular) é mais evidente nos grupos que realizam treinamento de hipertrofia e força (Campos et ao., 2002).

O treinamento de resistência muscular caracteriza-se pela “capacidade de realizar, durante um tempo prolongado, os exercícios com pesos, mantendo os parâmetros do movimento” (Gomes, 2009). O treinamento de resistência muscular engloba um volume maior de repetições com menores cargas. Nessa perspectiva, a intensidade pode ser entre 20% a 60%, com 15 a 30 repetições por série, o que produz uma resistência geral (Badillo e Ayestarán, 2001).

O treinamento de hipertrofia caracteriza pelo aumento da hipertrofia muscular, que é conhecida como o aumento transversal do músculo (aumento da massa muscular) e pode se dar pelo aumento da fibra muscular, pelo aumento no número e do volume de miofibrilas e ao aumento do tamanho do tecido conjuntivo e de outros tecidos não

contráteis do músculo (Gomes, 2009; Badillo e Ayestarán, 2001). A classificação para o treinamento de hipertrofia é de 6 a 12 repetições por série, comum à intensidade de 65%-80% de 1RM, com 1 min de repouso entre as séries, e com a via glicogênio anaeróbia como fonte de energia predominante (Badillo e Ayestarán, 2001).

O treinamento de força pode se dar de duas formas, com a melhora na coordenação neuromuscular e com a hipertrofia das fibras musculares (Gomes, 2009). A melhora da coordenação neuromuscular permite um ganho de força em um curto período de tempo, no entanto, pode representar um acréscimo de peso do indivíduo. Para o ganho de massa muscular se faz necessário um período de treinamento maior (Gomes, 2009). Para melhorar a força máxima são recomendados exercícios com carga de 70% a 95% de 1RM, uma vez que utilizando uma carga de 95% de 1RM (2 a 3 repetições), o número máximo de unidades motoras são envolvidas, já uma carga de 70% a 80% (8 a 12 repetições) ocorre maior estímulo à síntese de proteínas das fibras musculares (Gomes, 2009). Os autores Badillo e Ayestarán (2001) classificam o treinamento de força máxima como aqueles que envolvem de uma a seis repetições por série, com uma intensidade entre 80% a 100%, e nos quais a fonte de energia predominante é a via anaeróbia alática.

O treinamento resistido contribui para elevar a taxa metabólica de repouso (Santarém, 2012; Silva e Ferreira, 2014) e para maior síntese de proteínas musculares (Evans, 2001; Souza e Pauli, 2013), assim, resulta em maior massa muscular, que, por sua vez, exige mais energia em repouso para a manutenção do tecido, aumentando o gasto energético (Mota et al., 2010). No entanto, ainda não estão claros nem a prescrição nem os protocolos de exercícios para o tratamento de obesidade, visto que o gasto energético depende de algumas variáveis, tais como intensidade, velocidade, séries e intervalo entre as séries de execução dos exercícios (Ropelle, 2011; Souza e Pauli, 2013).

#### 1.4 EXERCÍCIO RESISTIDO E OBESIDADE

Uma das recomendações para a prevenção e o tratamento da obesidade é a de que se mantenha um estilo de vida ativo (Atlantis et al., 2009; Strasser, 2013). Revisões sistemáticas mostraram que indivíduos obesos que fazem atividade física podem ter reduções nos fatores de riscos para doenças crônicas. No entanto, não está clara a prescrição das variáveis do exercício físico que é eficaz para reduzir os fatores de risco e reduzir o peso em obesos (Strasser e Schobersberger, 2011; Ismael et al., 2012; Katzmarzyk e Lear, 2012; Strasser et al., 2012; Silva e Ferreira, 2014).

As evidências registradas na literatura sugerem que o treinamento resistido progressivo (TRP) promove um balanço energético negativo e pode alterar a distribuição da gordura corporal e o aumento da massa muscular. Nesse sentido, o TRP pode ser um mediador que acarreta um melhor controle metabólico, que pode reduzir os fatores de risco relacionados com a obesidade, dislipidemias, doenças cardiovasculares, resistência à insulina e diabetes tipo 2 (Strasser e Schobersberger, 2011; Strasser et al., 2012; Strasser, 2013).

Em revisão sistemática sobre diferentes protocolos de exercícios (aeróbico, resistido e combinado) em adultos obesos e com sobrepeso, constatou-se que o exercício aeróbico é eficaz na redução do tecido adiposo visceral e que os poucos estudos existentes sobre treinamento resistido evidenciaram que não se consegue, com tal treinamento, reduzir a obesidade visceral quando comparado ao controle e salientaram a existência muito discreta de estudos sobre TRP (Ismael et al., 2012). Entretanto, a combinação do treinamento resistido com o treinamento aeróbico tem se mostrado superior para a perda do tecido adiposo visceral e gordura subcutânea abdominal, resultando em maior massa corporal magra quando comparado com o treinamento aeróbico realizado isoladamente (Park et al., 2003). Em contraposição, recente revisão sistemática – cujo objetivo consistiu em abordar a importância do treinamento resistido sobre a obesidade abdominal, a gordura visceral e a resposta inflamatória – mostrou ligeira diminuição da gordura visceral com o treinamento resistido (Strasser et al., 2012). Nesse mesmo contexto, em relação à modificação dos fatores de risco da síndrome metabólica, uma pesquisa evidenciou que tanto o treinamento aeróbico quanto o treinamento de força e o treinamento combinado (aeróbico e força) têm efeitos benéficos sobre as anormalidades fisiológicas associadas à síndrome metabólica (Stensvold et al., 2010).

## 1.5 METABOLISMO DE LIPÍDEOS NO TECIDO ADIPOSEO E MÚSCULO ESQUELÉTICO

O tecido adiposo se configura como um grande reservatório energético do organismo, mas, em excesso, pode ser indesejável. Os males relacionados ao acúmulo de gordura que implicam à saúde vão depender da localização e da quantidade da gordura corporal armazenada (Tchkonja et al., 2013). Os maiores depósitos de gordura se encontram na região intra-abdominal (omental e mesentérica, também denominado de gordura visceral), região inferior do corpo (gordura glútea, gordura subcutânea da perna e gordura intramuscular), e gordura subcutânea dos

membros superiores (Tchkonina et al., 2013). Em situações que ocasionam um aumento de lipídeos, o tecido adiposo se expande e, assim o adipócito pode se tornar hiperplásico, ao mesmo tempo os adipócitos maduros podem aumentar de tamanho e tornar-se hipertróficos (Coelho et al., 2013). Na gordura visceral, geralmente os adipócitos tornam-se hipertróficos, enquanto que na gordura subcutânea podem ampliar-se através de uma hiperplasia ou de uma hipertrofia das células adipocitárias (Tchkonina et al., 2013). Quanto maior o tamanho da célula adiposa, maior o grau de obesidade e a infiltração de macrófagos no tecido adiposo, consequentemente maior a alteração na homeostase metabólica (Gray e Vidal-Puig, 2007; Heber, 2010), nesse contexto, a quantidade de tecido adiposo visceral pode ser um preditor para a fisiopatologia da síndrome metabólica, por apresentar um baixo grau de inflamação no tecido adiposo (Heber, 2010; Ismail et al., 2011; Coelho et al., 2013).

No adipócito, o excesso de energia é armazenado como triacilglicerol (TAG), quando necessários, os TAGs são hidrolisados a três moléculas de ácidos graxos e em uma molécula de glicerol. Para tal, é necessário que hormônios ativem receptores da membrana plasmática de um adipócito. Como hormônios lipolíticos clássicos pode-se destacar as catecolaminas, que, por meio de receptores  $\beta$ -adrenérgicos acoplados a proteínas G ativam a adenilato ciclase, que induz a produção do segundo mensageiro cAMP no citoplasma, ativando a proteína quinase A (PKA) que fosforila a lipase sensível a hormônio (HSL). Quando essas cascatas de sinalização fosforilam e ativam HSL, translocam-no do citosol para a gotícula de lipídeo, o que provoca também a fosforilação da perilipina, que se desloca da superfície para o citosol e libera CGI-58, o qual interage com ATGL (lipase da gotícula de gordura no tecido adiposo), ativando-a. Uma vez ativada, a ATGL hidrolisa TAG, levando à produção de diacilglicerol (DAG). Então, a HSL ativa hidrolisa o DAG, formando monoacilglicerol (MAG). Esta última molécula lipídica sofre hidrólise da lipase dos monoacilgliceróis (MGL), liberando ácidos graxos e glicerol (Lafontan e Langin, 2009; Langin, 2010; Luglio et al., 2015). Os ácidos graxos não estereificados e o glicerol são transportados pelos capilares para outros tecidos. O primeiro é transportado, principalmente, para o músculo-esquelético, o coração e o fígado, já o segundo, para o fígado. Alguns dos ácidos graxos não estereificados que são formados durante a lipólise podem ser re-esterificados à TAG intracelular (Lafontan e Langin, 2009).

Em relação ao glicerol produzido no processo lipolítico, a maior parte é liberada na corrente sanguínea e, principalmente, funções como substratos para a produção de glicose na gliconeogênese no fígado,

também uma parte do glicerol produzido pela lipólise pode ser reciclado em TAG ainda dentro da célula (Lopes e Vale, 2015).

As gotículas lipídicas dos adipócitos contêm proteínas estruturais específicas, bem como enzimas do metabolismo de lipídeos. A reorganização estrutural de gotículas lipídicas em resposta à estimulação hormonal é acompanhada por aumento e recrutamento de proteínas chamadas de perilipinas (Brasaemle et al., 2004). A família perilipina são proteínas que cobrem as gotículas lipídicas nos adipócitos, que regulam a coordenação de armazenamento de lipídeos e a utilização em vários tipos de células, impedindo o acesso da HSL aos TAG (Ducharme e Bickel, 2008). A perilipina é importante para a regulação da lipólise sua diminuição na célula pode resultar em maior lipólise dos adipócitos (Mottagui-Tabar et al., 2003).

Outra proteína importante na lipólise está ligada a gotículas de lipídeos, interagindo com a perilipina. Trata-se da CGI-58 (identificação do gene comparativo 58), também conhecida como ABDH5 (alfa/beta hidrolase contendo o domínio da proteína 5), que, sob estimulação hormonal, interage com ATGL, ativando a hidrólise de TAG (Lass et al., 2006). ATGL é altamente expressa no tecido adiposo e o aumento de catecolaminas induz à superexpressão de ATGL e à lipólise (Lafontan e Langin, 2009), e, interessantemente, o exercício físico aumenta a liberação das catecolaminas (Yao-Borengasser et al., 2011).

A utilização dos ácidos graxos como energia durante o exercício se origina de diferentes fontes: ácidos graxos transportados na circulação, quer ligado à albumina, quer como TAG ligados pelas lipoproteínas de densidade muito baixa e pela lipólise dos estoques de TAG intramusculares (Jeppesen e Kiens, 2012), no entanto a principal fonte é o ácido graxo plasmático fornecido a partir da lipólise de TAG armazenado no tecido adiposo (Sondergaard et al., 2011).

Para o ácido graxo ser transformado em um substrato de energia, é necessário ser transportado para o interior da mitocôndria. Os ácidos graxos de cadeia curta e média difundem passivamente por meio das membranas mitocondriais, já os ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) precisam passar por um processo específico para atravessar as membranas e chegar na membrana interna mitocondrial (Jeppesen e Kiens, 2012). Para os ácidos graxos entrarem na célula, necessitam das proteínas de ligação de ácidos graxos (FABP) na membrana plasmática citosólica (Torsoni, 2011). As FABP citoplasmáticas associadas à membrana podem contribuir para o controle de captação e utilização dos ácidos graxos (Glatz et al., 2010). As proteínas de membrana têm como função regular a entrada dos ácidos graxos para a célula por: i) absorção de ácidos

graxos a partir do meio extracelular, e ii) modulando o seu transporte para a membrana (Glatz et al., 2010). A superexpressão de FABP da membrana plasmática do músculo esquelético pode estar atribuída ao aumento do transporte de ácidos graxos dentro da célula muscular, porém, não está associada a um aumento na oxidação dos ácidos graxos na mitocôndria (Holloway et al., 2007).

Na sequência, os AGCL são convertidos para a forma de acilcarnitina, ocorrendo uma reação catalisada por carnitina palmitoil tranferase (CPT-1) (Jeppesen e Kiens, 2012). O CPT II, localizado na membrana interna da mitocôndria, transfere o grupo acil da acilcarnitina para uma molécula de acil-CoA na matriz mitocondrial, a partir deste momento o ácido graxo será oxidado (Kies, 2006; Glatz et al., 2010). O processo da  $\beta$ -oxidação ocorre no interior da mitocôndria e é constituído por quatro reações enzimáticas que realizam a remoção sequencial de dois carbonos da cadeia do ácido graxo na forma de acetil-CoA. Cada unidade de dois carbonos liberada pelo processo de  $\beta$ -oxidação dá origem à acetil-CoA, além de reduzir uma molécula de  $\text{NAD}^+$  e uma molécula de FAD. O acetil CoA, produto da  $\beta$ -oxidação pode ser direcionado para o ciclo de Krebs e, a cadeia respiratória ( $\text{NADH}$  e  $\text{FADH}_2$ ), para a produção de energia na célula. Esse processo se repete até que o ácido graxo tenha sido totalmente oxidado (Torsoni, 2011).

Com o exercício físico, aumenta o metabolismo e a ativação de cascatas de sinalização, ocorre um aumento na concentração de vários segundos mensageiros e várias proteínas quinases são ativadas pela contração muscular, entre elas a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que tem diversas ações metabólicas, incluindo o estímulo à oxidação dos ácidos graxos por meio da fosforilação e da inativação de acil-CoA carboxilase (ACC), a qual é responsável pela carboxilação do acetil-CoA, formando o malonil-CoA (Glatz et al., 2010; Torsoni, 2011). A AMPK fosforila ACC, inativando-a e reduzindo os níveis de malonil-CoA, resultando num aumento do transporte dos AGCL para o interior da mitocôndria para a  $\beta$ -oxidação (Rasmussen et al., 2002; Glatz et al., 2010; Torsoni, 2011; Jeppesen e Kiens, 2012).

AMPK é uma proteína quinase heterotrimérica  $\alpha\beta\gamma$ , que consiste de uma subunidade catalítica  $\alpha$  e subunidades regulatórias  $\beta\gamma$ . É ativada pelo baixo nível de energia (aumento da AMP/ADP: ATP) durante o exercício, e tem um papel de regular o metabolismo mantendo a homeostase energética, desligando as vias metabólicas que consomem ATP (síntese de ácidos graxos e de colesterol) e estimulando vias metabólicas que geram ATP (captação de glicose e oxidação de ácidos graxos) (O'Neill, 2013).

Durante o exercício físico, a demanda de energia para o músculo esquelético aumenta mais de 100 vezes, dependendo da intensidade (Sahlin et al., 1998). Nessas condições, os níveis de AMP e ADP aumentam rapidamente (dependendo da intensidade do exercício) e os níveis de ATP diminuem rapidamente, como AMPK é um sensor do estado de energia celular esta proteína é ativada durante o exercício (Chen et al., 2003). Ambas as subunidades  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  da AMPK são ativadas durante o exercício, no entanto, a atividade  $\alpha 1$  parece estar aumentada durante as contrações musculares de alta intensidade, que são equivalentes a  $> 100\%$  do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$  max), já a atividade de  $\alpha 2$ , em contraste, é aumentada em exercício de baixa e moderada intensidade a partir de  $40\% VO_2$  max e aumenta progressivamente com a intensidade do exercício (Chen e Hsieh, 2000). Durante o exercício de baixa intensidade, a oxidação de gordura aumenta até  $65\%$ , no entanto, durante os exercícios de alta intensidade ocorre um pequeno aumento da fosforilação de AMPK e ACC, onde os carboidratos são preferencialmente utilizados e a AMPK é altamente ativada (Jeukendrup, 2002).

A obesidade tem sido intensamente estudada, o que é justificado por sua generalização mundial, seus números crescentes e suas consequências. Por outro lado, o exercício físico tem se caracterizado como um dos principais fatores ambientais eficazes para prevenir e tratar a obesidade. Os estudos abordam, em sua maioria, os efeitos do treinamento aeróbio (aptidão cardiorrespiratória) para o tratamento da obesidade. No entanto existe vários fatores que evidenciam de que o treinamento resistido pode ser tão bem sucedido como o treinamento aeróbio na redução do peso. O exercício de força aumenta a massa magra, diminui a gordura corporal e promove um balanço energético negativo, porém não está claro qual modelo de exercício físico resistido seria mais eficaz sobre a adiposidade corporal.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do treinamento de resistência muscular, de hipertrofia e de força sobre a adiposidade de camundongos *Swiss* obesos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as concentrações de lactato sanguíneo para aferir a intensidade dos diferentes treinamentos.
- Avaliar os efeitos do treinamento de resistência muscular, de hipertrofia e de força no índice de adiposidade em camundongos obesos.
- Avaliar os efeitos do treinamento de resistência muscular, de hipertrofia e de força sobre a área dos adipócitos e fibra muscular em camundongos obesos.
- Avaliar os efeitos do treinamento de resistência muscular, de hipertrofia e de força sobre os níveis séricos de glicerol e ácido graxo livre em camundongos obesos.
- Avaliar os efeitos do treinamento de resistência muscular, de hipertrofia e de força sobre os níveis proteicos das enzimas lipolíticas (pHSL, pPKA e Perilipina) em tecido adiposo de camundongos obesos.
- Avaliar os efeitos do treinamento de resistência muscular, de hipertrofia e de força sobre os níveis proteicos das enzimas metabólicas (pAMPK e SDH) em músculo quadríceps de camundongos obesos.



### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com as diretrizes brasileiras para uso de animais com propósitos científicos e didáticos (lei nº 11.794; DOU 27/05/13; MCTI nº 7). Este projeto foi executado após aprovação pela Comissão de Ética em Uso de Animais da Universidade do Extremo Sul Catarinense (CEUA), sob o protocolo número 053-2014-1 (Anexo A).

Os critérios de exclusão foram: a presença de complicações como infecções, necroses, debilitação do estado geral que pudessem trazer problemas ou desconforto ao animal durante o período do experimento e morte do animal durante o tratamento. Como critérios de inclusão, se estabeleceu o trabalho com aqueles animais que não apresentassem quaisquer complicações ou mesmo não morressem durante o tempo de treinamento. O desconforto dos animais foi minimizado na medida em que somente pessoal devidamente treinado realizou tanto os procedimentos para os testes de treinamento quanto as eutanásias.

#### 3.2 ANIMAIS

Os camundongos foram recebidos com 4 semanas de idade e peso inicial de 25g. Após adaptação ao ambiente, foram alimentados com dieta padrão e dieta rica em gordura (Tabela 1). Essa composição da dieta hiperlipídica foi anteriormente utilizada em estudos de Pauli et al. (2008; 2009) e Ropelle et al. (2010). Os camundongos *Swiss* machos foram procedentes do biotério da Unesc.

Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas, num ciclo claro e escuro de 12 horas (das 06h às 18h), e receberam comida e água *ad libitum*. O ambiente foi mantido à temperatura de  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . Os procedimentos do treinamento foram realizados no período matinal, com início às 8h. Os camundongos foram alimentados por 17 semanas com dieta hiperlipídica (DH) (carboidrato: 38.5%; proteína: 15%; gordura 46.5%, totalizando 5.4 kcal/g) (Nutri Experimental, Campinas, SP) e, após comprovada a obesidade, iniciou o período de treinamento, e a dieta hiperlipídica foi mantida até o final do experimento. O peso corporal foi registrado na semana 0 (antes de começar o treinamento), na semana 5 (na metade do treinamento) e na semana 10 (antes da eutanásia). A Figura 1 apresenta imagem ilustrativa corporal de dois camundongos *Swiss* antes

de começar o período de treinamento, um alimentado com dieta padrão (DP) e o outro com dieta DH.

**Tabela 1.** Composição nutricional da dieta padrão e dieta hiperlipídica

Ingredientes	Dieta padrão		Dieta hiperlipídica	
	(g kg <sup>-1</sup> )	Kcal kg <sup>-1</sup>	(g kg <sup>-1</sup> )	Kcal kg <sup>-1</sup>
Amido (Q.S.P.)	397.5	1590	115.5	462
Caseína	200	800	200	800
Amido de milho dextrinizado	100	400	100	400
Sacarose	132	528	132	528
Óleo de soja	70	630	40	360
Banha	-	-	312	2808
Celulose microfina (fibra)	50	-	50	-
Mix minerais	35	-	35	-
Mix vitaminas	10	-	10	-
L-Cistina	3	-	3	-
Bitartarato de colina	2,5	-	2,5	-
<b>Somatório Total</b>	<b>1000</b>	<b>3948</b>	<b>1000</b>	<b>5358</b>



**Figura 1.** Figura representativa mostrando camundongos *Swiss* alimentados por 17 semanas com dieta padrão 43,7g (esquerda) e dieta hiperlipídica 52,1g (direita).

Os camundongos *Swiss* foram distribuídos randomicamente em 4 grupos experimentais para os alimentados com dieta padrão (magros) e 4 grupos para os alimentados com dieta hiperlipídica (obesos). A divisão dos grupos, a abreviatura e o número final dos animais em cada grupo foram assim identificadas:

Grupo 1 – Dieta padrão, não treinado (DPNT), n:10;

Grupo 2 – Dieta hiperlipídica, não treinado (DHNT), n:07;

Grupo 3 – Dieta padrão, treinamento de resistência muscular (DPTR), n:6;

Grupo 4 – Dieta hiperlipídica, treinamento de resistência muscular (DHTR), n:8;

Grupo 5 – Dieta padrão, treinamento de hipertrofia (DPTH), n:8;

Grupo 6 – Dieta hiperlipídica, treinamento de hipertrofia (DHTH), n:8;

Grupo 7 – Dieta padrão, treinamento de força (DPTF), n:8;

Grupo 8 – Dieta hiperlipídica, treinamento de força (DHTF), n:7.

O grupo dos animais DPNT e DHNT não realizou qualquer tipo de treinamento durante o período experimental, tendo os animais sido mantidos em suas gaiolas sem qualquer tipo de exercício.

O estudo foi realizado no Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício (Lafibe) da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brasil. O Lafibe apresenta todas as condições estruturais e técnicas necessárias para o desenvolvimento do estudo e para atender as eventuais intercorrências.

### 3.3 PROTOCOLOS DE TREINAMENTOS

Neste estudo, foi utilizado o protocolo de TRP adaptado de Hornberger e Farrar (2004), e realizado com base nos estudos de Scheffer (2010; 2012). O protocolo de TRP consistiu em dez semanas de treinamento com frequência semanal de quatro vezes em dias alternados, sendo que os camundongos tiveram uma semana de adaptação ao protocolo de treinamento, o qual exige que os animais escalem uma escada vertical com pesos atados em suas caudas por fita autoadesiva (Figura 2). No momento em que os animais escalassem cinco vezes a escada sem estímulo, eram considerados adaptados. No topo da escada, os camundongos alcançam uma gaiola (20 x 20 x 20 cm).

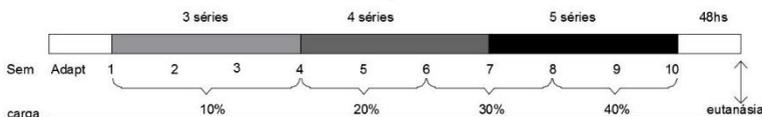


**Figura 2. Figura representativa da escada utilizada para os treinamentos.** Altura de 1,1m na vertical e uma inclinação de 80°, degrau de 1cm.

A intensidade do exercício para cada protocolo de treinamento se deu em conformidade com o protocolo que estima a carga que será aplicada por meio do percentual do peso corporal de cada camundongo, levando em consideração a efetivação das repetições que serão realizadas em cada modelo de treino (Scheffer, 2010). Após 48 horas da última sessão de treinamento, os animais sofreram anestesiados e sofreram eutanásia por decapitação.

### 3.3.1 Protocolo de treinamento de resistência muscular

Os animais foram submetidos ao treinamento de resistência, no qual a carga inicial foi de 10% da massa corporal, aumentando progressivamente para 20%, 30%, 40% com 12-15 repetições, 2 minutos de intervalo, 4 dias por semana, durante 10 semanas (Figura 3).

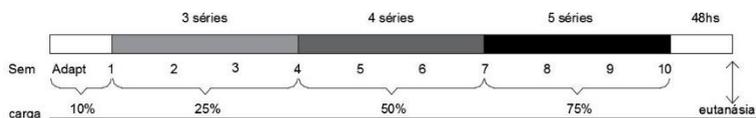


**Figura 3. Protocolo de treinamento de resistência muscular**

Fonte: Scheffer, 2010

### 3.3.2 Protocolo de treinamento de hipertrofia

Os animais foram submetidos ao treinamento de hipertrofia, no qual a carga inicial foi de 25% da massa corporal, aumentando progressivamente para 50% e 75%, 8-12 repetições, 2 minutos de intervalo, 4 dias por semana, durante 10 semanas (Figura 4).

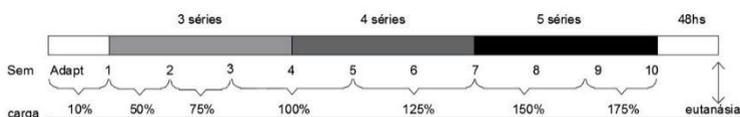


**Figura 4. Protocolo de treinamento de hipertrofia**

Fonte: Scheffer, 2010

### 3.3.3 Protocolo de treinamento de força

Os animais foram submetidos ao treinamento de força, no qual a carga inicial foi de 50% da massa corporal, aumentando progressivamente para 75%, 100%, 125%, 150% e 175%, 4-5 repetições, 2 minutos de intervalo, 4 dias por semana, durante 10 semanas (Figura 5).



**Figura 5. Protocolo de treinamento de força**

Fonte: Scheffer, 2010

### 3.4 ANÁLISE DO LACTATO

A coleta de sangue para análise de lactato foi realizada quatro vezes no período de treinamento (1<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup> e 10<sup>a</sup> semana). O sangue foi coletado através da artéria caudal no tempo 0 minuto (término do exercício). Após realizar assepsia do local com álcool 70%, as amostras de 15µL de sangue foram coletadas a partir de capilares de vidro calibrados e heparinizados, sendo depositadas em microtúbulos Eppendorff contendo 30µL de fluoreto de sódio (NaF) a 1%, para análise das concentrações sanguíneas de lactato através do método eletroenzimático em analisador bioquímico (Yellow Springs 2700 S).

### 3.5 DOSAGENS SÉRICAS DO ÁCIDO GRAXO LIVRE E GLICEROL

Imediatamente após a eutanásia, o sangue foi coletado e centrifugado. Os ácidos graxos livres não esterificados (NEFA) foram determinados por ensaio colorimétrico enzimático com oxidase de Acil-CoA-Sintase/Acil-CoA-Oxidase (WAKO Chemicals, Neuss, Germany) e os resultados foram expressos em mEq/L. O glicerol foi determinado por ensaio colorimétrico enzimático pela adenosina trifosfato (ATP) formando glicerol-1-fosfato (G-1-P) e adenosina-5'-difosfato (ADP) em reação catalisada pela glicerol quinase (Zen-Bio, Inc. USA) e expresso em mg/L.

### 3.6 ÍNDICE DE ADIPOSIDADE E PESO CORPORAL

Os camundongos foram pesados e imediatamente sofreram eutanásia, na sequência foram retirados o tecido adiposo mesentérico, epididimal, retroperitoneal e perirenal e foram pesados em balança analítica (Bel Mark M254AI, Bel, Itália), visando à obtenção de dados que permitam estabelecer a exata relação peso do tecido adiposo/peso corporal (g/100g de tecido). O índice de adiposidade foi composto pelo resultado da soma de todos os depósitos de tecido adiposo dividido pelo peso do animal (soma\*100/peso corporal).

### 3.7 ANÁLISES DOS NÍVEIS DE PROTEÍNAS E DE FOSFORILAÇÃO POR WESTERN BLOTTING

Após os animais sofreram eutanásia por guilhotina, o tecido adiposo epididimal e o quadríceps foram extraídos e imediatamente homogeneizado em tampão específico contendo 1% de Triton X 100, 100mM de Tris (pH 7,4), 100mM de pirofosfato de sódio, 100mM de

fluoreto de sódio, 10mM de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), 10mM de vanadato de sódio, 2mM de PMSF e 0,1 mg/mL de aprotinina a 4°C com Polytron MR 2100 (Kinematica, Suíça). O homogeneizado foi centrifugado a 11000 rpm por 30 minutos a 4°C. No sobrenadante determinou-se a concentração de proteínas totais (por teste colorimétrico), utilizando-se para isso o método de Bradford. As proteínas foram ressuspensas e conservadas em tampão Laemmli (1970), contendo 100 mmol/L de DTT e posteriormente realizada a determinação do *immunoblotting* com anticorpos específicos. Para isso, alíquotas contendo 250µg de proteína por amostra foram aplicadas sobre gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). A eletroforese foi realizada em cuba Mini-PROTEAN® Tetra *electrophoresis system* (Bio-Rad, Hércules, Estados Unidos da América), com solução tampão para eletroforese. As proteínas separadas no SDS-PAGE, foram transferidas para a membrana de nitrocelulose, utilizando-se o equipamento de eletrotransferência Mini Trans-Blot® Electrophoretic Transfer Cell (Bio-Rad, Hércules, Estados Unidos da América). As membranas de nitrocelulose contendo as proteínas transferidas foram incubadas em solução bloqueadora por 2 horas, à temperatura ambiente, para diminuir as ligações proteicas inespecíficas. A seguir, as membranas foram incubadas com anticorpos primários específicos: anti-Perilipina (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EUA), anti-PKA (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EUA), anti-pHSL<sup>ser660</sup> (Cell Signalling Biotechnology, Beverly, Estados Unidos da América), anti-AMPK (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EUA) e, anti-SDH (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EUA); sob agitação constante e *overnight* à 4°C. A seguir, as membranas foram incubadas em solução com anticorpo secundário conjugado com peroxidase, durante 2 horas à temperatura ambiente. Após, as membranas foram incubadas por dois minutos com substrato enzimático e expostas ao filme de RX em cassete de revelação autorradiográfica. A intensidade das bandas foi determinada através da leitura das marcações radiográficas no filme e quantificadas por densitometria ótica, utilizando um *scanner* (HP G2710) e o programa *Scion Image* (Scion Corporation, Frederick, Estados Unidos da América).

### 3.8 ANÁLISE HISTOLÓGICA

Fragmentos do tecido adiposo epididimal e do tecido muscular do quadríceps foram coletados e acondicionados em frasco contendo paraformaldeído tamponado à 5% por 12 horas. Após a fixação em solução de formol, foi realizado a clivagem, na sequência as amostras

foram desidratadas como segue: (1) álcool 70% por 24 horas, (2) álcool 90%, 3 vezes de 50 minutos, (3) álcool absoluto, 3 vezes de 50 minutos, (4) xilol, 2 vezes de 60 minutos (5) seguido de parafina aquecida a 60°C, 3 vezes de 40 minutos. O tecido processado foi emblocado em parafina e conservadas sob refrigeração por 12 horas a -10°C. Foram realizados cortes de 5µm de espessura em micrótomo Hacker Edge SL-200 e capturados em lâmina de vidro. Os tecidos foram corados usando a técnica de hematoxilina-eosina (HE): os cortes foram desparafinizados com duas passagens pelo xilol (30 minutos cada); então hidratados em uma passagem por etanol 100%, seguidos por etanol 90% e etanol 70%, 5 minutos cada, lavados em água por 5 minutos e corados por 4 minutos com hematoxilina de Harris, lavados com água corrente, e então corados com eosina por 2 minutos então lavados novamente em água corrente. Após esta etapa, os tecidos foram desidratados, duas vezes de 5 minutos cada, álcool 70%, álcool 95%, álcool 100%, lavados com xilol 3 vezes de 5 minutos cada, secados e fixados com lamínula de vidro. As imagens das lâminas foram coletadas utilizando microscópio óptico Microscópio invertido Nikon Eclipse Ti-U, com aumento de 20 vezes.

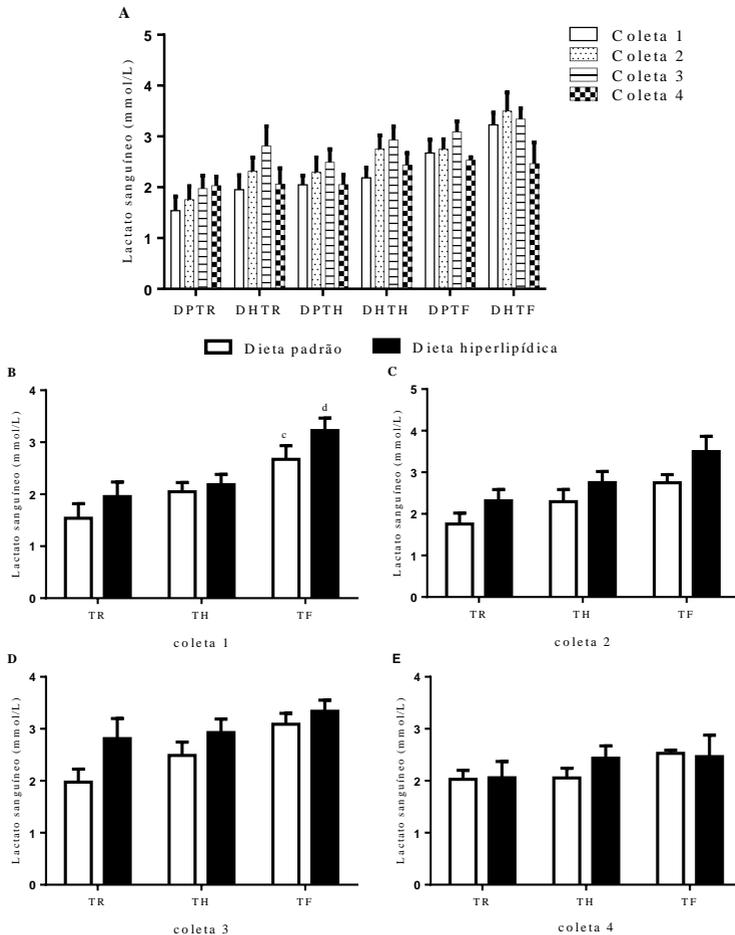
### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média e erro padrão da média (média  $\pm$  EPM). As variáveis foram analisadas quanto à normalidade da distribuição usando o teste de Shapiro-Wilk e homogeneidade de variância foi avaliada entre os grupos por meio do teste de Levene. As diferenças entre os grupos de treinamento alimentados com DP e a diferença entre os grupos de treinamento alimentados com DH foram determinadas a partir da análise de variância (ANOVA) *two-way*, seguida pelo teste *post-hoc* de *Tukey*. O nível de significância estabelecido foi de  $p \leq 0,05$ . O software utilizado para a análise dos dados e a construção dos gráficos foi o GraphPad Prism6.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 LACTATO SANGUÍNEO

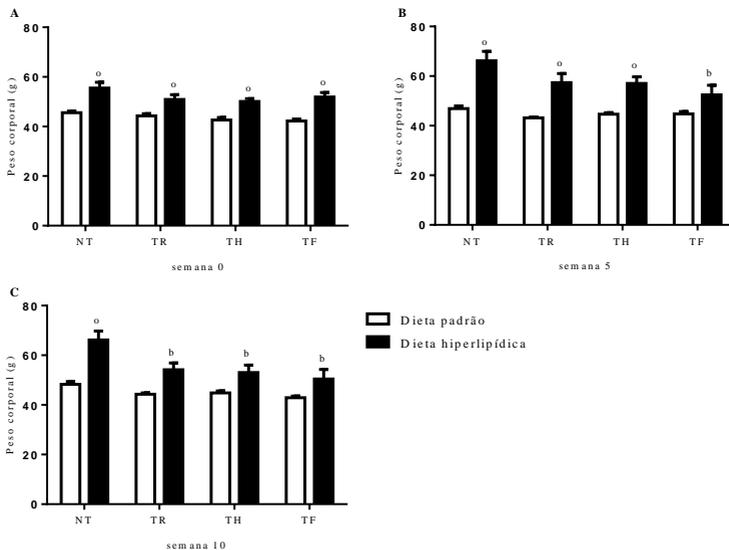
Inicialmente foi verificado a concentração do lactato sanguíneo para aferir a intensidade do treinamento. Os níveis de lactato sanguíneo foram avaliados no tempo zero (imediatamente após o treinamento) e em quatro momentos diferentes durante o período de treinamento. Houve diferença na concentração de lactato somente, na coleta 1, na primeira semana de treinamento, o grupo que realizou treinamento de força apresentou concentrações maiores de lactato sanguíneo quando comparado ao grupo de treinamento de resistência, tanto para o grupo alimentado com dieta padrão como para o grupo alimentado com dieta hiperlipídica. Nas demais coletas, nenhuma diferença estatística na concentração de lactato sanguíneo foi observada nas comparações intragrupo (entre as coletas) e intergrupo, demonstrando que o aumento da carga (aumento do peso na cauda do animal) ocorreu de maneira constante e igualitária (Figura 6).



**Figura 6. Concentrações de lactato sanguíneo.** **A.** Comparação intragrupo e intergrupo nas quatro coletas; **B.** Coleta na 1ª semana de treinamento; **C.** Coleta na 4ª semana de treinamento; **D.** Coleta na 7ª semana de treinamento; **E.** Coleta na 10ª semana de treinamento. Os resultados estão expressos como média  $\pm$  EPM. (°)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DPTR; (d)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DHTR. TR=treinamento de resistência muscular; TF=treinamento de força; DPTR=dieta padrão treinamento de resistência; DHTR=dieta hiperlipídica treinamento de resistência; DPTH=dieta padrão treinamento de hipertrofia; DHTH=dieta hiperlipídica treinamento de hipertrofia; DPTF=dieta padrão treinamento de força; DHTF=dieta hiperlipídica treinamento de força.

## 4.2 PESO CORPORAL

Os resultados do peso corporal dos camundongos *Swiss* antes de iniciar o período de treinamento (semana 0) apresentaram diferença estatística entre os grupos alimentados com dieta hiperlipídica (DH) em comparação ao grupo alimentado com dieta padrão (DP) e o mesmo treinamento, o que significa que os animais alimentados com DH iniciaram o período de treinamento com um quadro de obesidade já instalado. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos alimentados com a mesma dieta na semana 0, ou seja, o peso corporal dos animais apresentavam-se homogêneos entre os grupos dos animais alimentados com DP e entre os animais dos grupos alimentados com DH (Figura 7A). Na semana 5, o peso corporal continuou maior nos grupos alimentados com DH não treinado e nos grupos que realizaram treinamento de resistência e hipertrofia quando comparados ao grupo com DP e o mesmo treinamento, no entanto o grupo de DH que realizou treinamento de força apresentou redução do peso corporal em relação ao grupo de DH não treinado (Figura 7B). Na semana 10, antes da eutanásia, o peso corporal dos camundongos apresentou uma redução significativa em todos os grupos de treinamento – resistência, hipertrofia e força – alimentados com DH quando comparados com o grupo DH não treinado, e, somente, o grupo alimentado com DH e não treinado continuou com o peso maior em relação ao grupo alimentado com DP não treinado (Figura 7C). Os camundongos alimentados com DP, em nenhum momento do período experimental demonstraram diferença estatística do peso corporal entre os animais dos grupos de treinamento e do grupo não treinado.

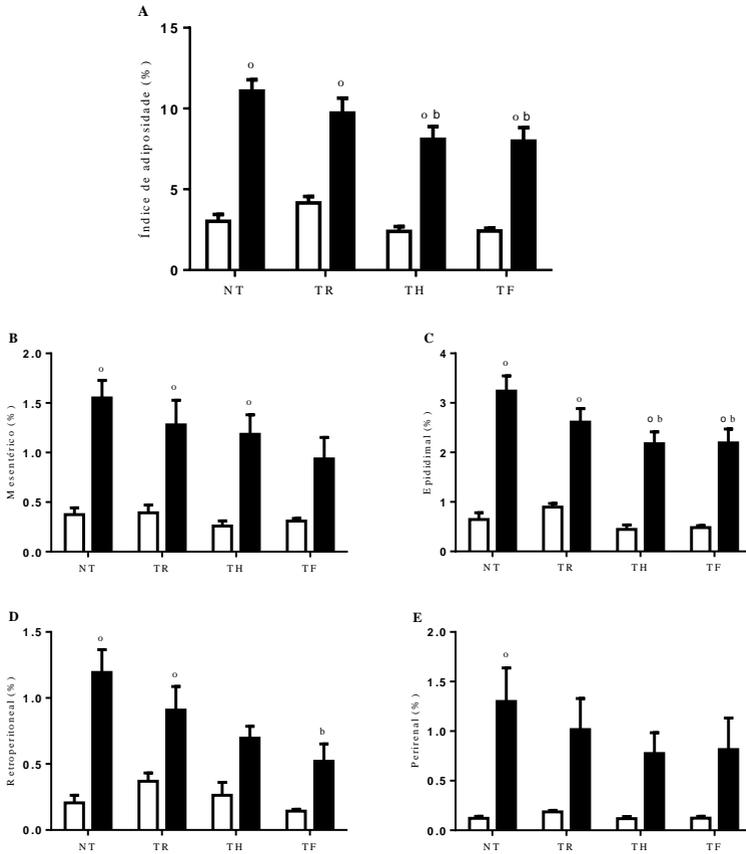


**Figura 7. Peso corporal de camundongos Swiss alimentados com dieta padrão e com dieta hiperlipídica submetidos a diferentes protocolos de treinamento físico. A.** Verificado na semana 0 (antes de iniciar o treinamento); **B.** Verificado na semana 5 (quinta semana do treinamento); **C.** Verificado na semana 10 (ao final do período de treinamento e antes da eutanásia). Os resultados estão expressos como média  $\pm$  EPM. (°)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo de mesmo treinamento alimentado com DP; (b)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DHNT. NT=não treinado; TR=treinamento de resistência muscular; TH=treinamento de hipertrofia; TF=treinamento de força.

### 4.3 ÍNDICE DE ADIPOSIDADE

Ao serem verificados os efeitos do treinamento de resistência muscular, de hipertrofia e de força no índice de adiposidade em camundongos alimentados com DH, observou-se que os grupos de treinamento de hipertrofia e de força apresentaram um índice de adiposidade menor em comparação com o grupo não treinado; o mesmo resultado não foi observado no grupo de treinamento de resistência quando comparado com o grupo não treinado. Quando realizada a comparação entre os grupos de treinamento alimentados com DP, não demonstraram diferença estatística entre os grupos (Figura 8A). Ao avaliarmos a influência da dieta, constatou-se que os camundongos *Swiss* alimentados com uma DH e não

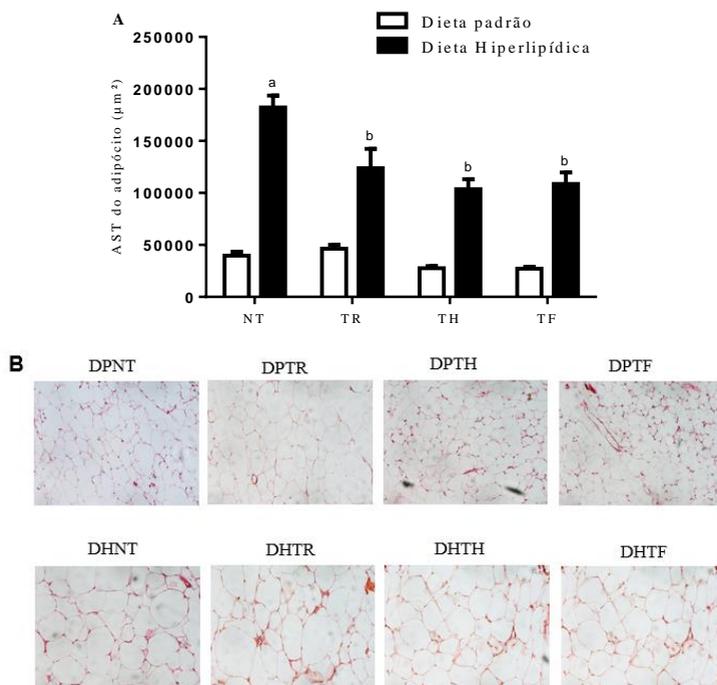
treinados tiveram um aumento significativo no índice de adiposidade quando comparado com os animais alimentados com DP e não treinado (Figuras 8A). Em relação ao depósito de gordura mesentérica, observou que, somente, o grupo alimentado com DH e que realizou treinamento de força não apresentou diferença significativa com o grupo alimentado com DP e que realizou o mesmo treinamento (Figura 8B). O tecido adiposo epididimal reduziu no grupo alimentado com DH e que realizou treinamento de hipertrofia e força quando comparado ao grupo não treinado (Figura 8C). O grupo alimentado com DH e que realizou treinamento de força reduziu o tecido adiposo retroperitoneal em relação ao grupo não treinado (Figura 8D). E em relação ao depósito de gordura perirenal observou diferença estatística entre os grupos não treinados, alimentados com DH e DP (Figura 8E).



**Figura 8. Efeitos dos diferentes treinamentos sobre o índice de adiposidade em animais alimentados com dieta padrão e com dieta hiperlipídica. A.** Índice de adiposidade (soma\*100/peso corporal); **B.** Tecido adiposo mesentérico; **C.** Tecido adiposo epididimal; **D.** Tecido adiposo retroperitoneal; **E.** Tecido adiposo perirenal. Os resultados estão expressos como média  $\pm$  EPM. (<sup>°</sup>)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo de mesmo treinamento alimentado com DP; (<sup>b</sup>)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DHNT. NT=não treinado; TR=treinamento de resistência; TH=treinamento de hipertrofia; TF=treinamento de força.

#### 4.4 ÁREA DE SECÇÃO TRANSVERSAL (AST) DO ADIPÓCITO

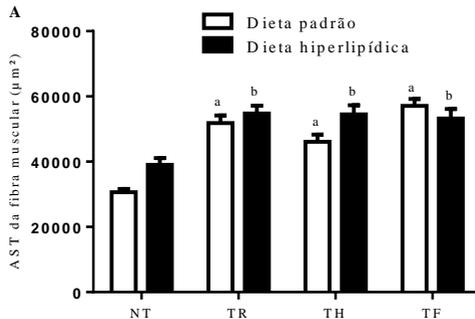
Os animais dos grupos alimentados com DH, que realizaram treinamento de resistência, hipertrofia e força, reduziram a área adipocitária em comparação com o grupo não treinado. Já, no grupo alimentado com DP não demonstrou diferença estatística entre os grupos (Figura 9B). Ao avaliarmos a influência da dieta, constatou que os camundongos *Swiss* alimentados com uma DH e não treinados tiveram um aumento significativo na área adipocitária quando comparado com os animais alimentados com DP e não treinado (Figuras 9A).



**Figura 9. Efeitos dos diferentes treinamentos sobre a área de secção transversal do adipócito em animais alimentados com dieta padrão e com dieta hiperlipídica. A.** Análise da área de secção transversal (AST) do adipócito. **B.** Imagem representativa, histológica do tecido adiposo epididimal dos diferentes treinamentos em animais alimentados com dieta padrão e com dieta hiperlipídica. Os resultados estão expressos como média  $\pm$  EPM. (<sup>a</sup>)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DPNT; (<sup>b</sup>)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DHNT. As imagens histológicas foram aumentadas 20x. NT=não treinado; TR=treinamento de resistência; TH=treinamento de hipertrofia; TF=treinamento de força; AST=área de secção transversal.

#### 4.5 ÁREA DA SECÇÃO TRANSVERSAL (AST) DA FIBRA MUSCULAR DO QUADRÍCEPS

A área da fibra muscular do quadríceps foi maior nos grupos que realizaram treinamento de resistência, hipertrofia e força em relação ao grupo não treinado, independentemente da dieta oferecida, ou seja, tanto nos camundongos alimentados com DP como DH (Figura 10A).

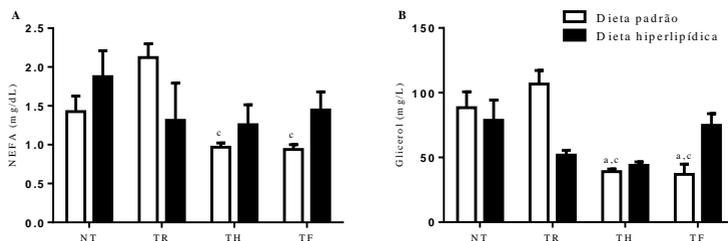


**Figura 10. Efeitos dos diferentes treinamentos sobre a área de secção transversal da fibra muscular do quadríceps em animais alimentados com dieta padrão e dieta hiperlipídica. A.** Análise da área da fibra muscular do quadríceps. Os resultados estão expressos como média ± EPM. (ª)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DPNT; (b)  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DHNT. As imagens histológicas foram aumentadas 20x. NT=não treinado; TR=treinamento de resistência; TH= treinamento de hipertrofia; TF=treinamento de força; AST=área de secção transversal.

#### 4.6 NÍVEIS SÉRICOS DO ÁCIDO GRAXO LIVRE E GLICEROL

Os níveis séricos dos ácidos graxos livres não esterificados (NEFA), no grupo alimentado com DH, não registraram diferença estatística entre os grupos de treinamento. No grupo alimentado com DP, os níveis séricos de NEFA, apresentaram valores menores nos grupos de treinamento de hipertrofia e força quando comparados ao grupo de treinamento de resistência (Figura 11A).

A dosagem sérica do glicerol no grupo alimentado com DH não apresentou diferença estatística entre os grupos de treinamento. Já nos animais alimentados com DP, os níveis séricos do glicerol apresentaram valores menores nos grupos de treinamento de hipertrofia e força quando comparados ao grupo de treinamento de resistência e ao grupo não treinado (Figura 11B).



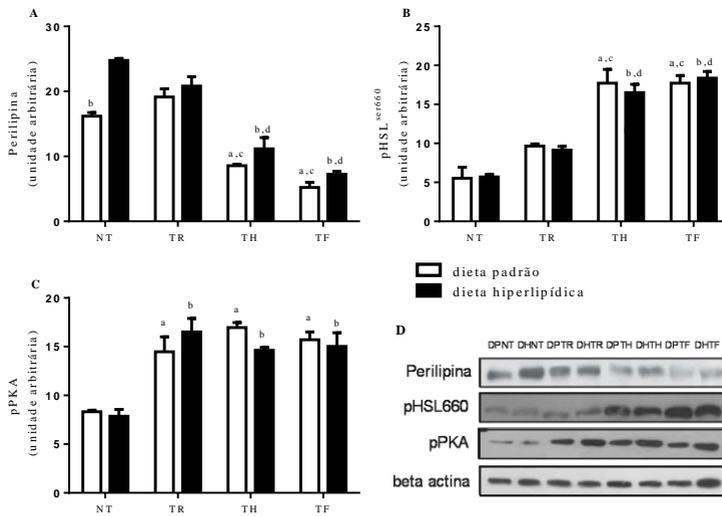
**Figura 11. Efeitos dos diferentes treinamentos sobre os níveis séricos do: A.** NEFA e **B.** glicerol em animais alimentados com dieta padrão e dieta hiperlipídica. Os resultados estão expressos como média  $\pm$  EPM. (\*) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DPNT; (c) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DPTR. NT=não treinado; TR=treinamento de resistência; TH=treinamento de hipertrofia; TF=treinamento de força.

#### 4.7 FOSFORILAÇÃO E NÍVEIS PROTEICOS DAS ENZIMAS LIPOLÍTICAS EM TECIDO ADIPOSEO

Em relação aos níveis da Perilipina, os animais que realizaram treinamento de hipertrofia e de força tiveram níveis proteicos menores da perilipina em comparação aos grupos de treinamento de resistência e não treinado, tanto nos camundongos alimentados com DP como DH ((Figura 12A).

Os níveis proteicos da enzima pHSL<sup>660</sup> no tecido adiposo. foram maiores nos grupos que realizaram treinamento de hipertrofia e de força em relação aos grupos de treinamento de resistência e não treinado, independentemente da dieta (Figura 12B).

Em relação aos níveis proteicos de pPKA, os resultados demonstraram que, independentemente da dieta (DP e DH), os animais que realizaram treinamento de resistência, hipertrofia e força tiveram um aumento nos níveis proteicos quando comparados ao grupo não treinado (Figura 12 C).

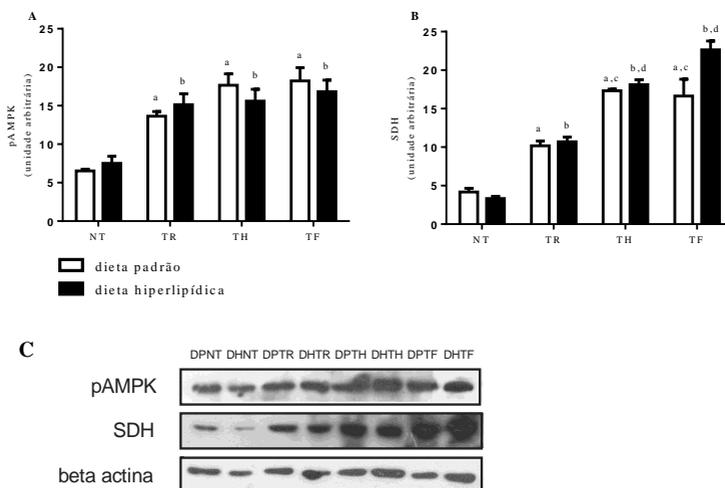


**Figura 12. Níveis proteicos das enzimas lipolíticas no tecido adiposo, em diferentes treinamentos, em animais alimentados com dieta padrão e dieta hiperlipídica. A.** Níveis proteicos de Perilipina; **B.** Níveis proteicos de pHSL<sup>660</sup>; **C.** Níveis proteicos de pPKA; **D.** Bandas representativas das moléculas. Os resultados estão expressos como média  $\pm$  EPM. (<sup>a</sup>) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DPNT; (<sup>b</sup>) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DHNT; (<sup>c</sup>) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DPTR; (<sup>d</sup>) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DHTR. NT=não treinado; TR=treinamento de resistência; TH= treinamento de hipertrofia; TF=treinamento de força.

#### 4.8 FOSFORILAÇÃO E NÍVEIS PROTEICOS DAS ENZIMAS METABÓLICAS EM MÚSCULO QUADRÍCEPS

Os níveis proteicos de pAMPK no grupo alimentado com DH e DP e que realizaram treinamento de resistência, hipertrofia e força obtiveram um aumento significativo na expressão de pAMPK quando comparados ao grupo não treinado (Figura 13A).

Em relação aos níveis proteicos de SDH observou-se um aumento no grupo alimentado com DH e DP que realizou treinamento de resistência, de hipertrofia e de força quando comparado com o grupo não treinado, e os grupos de treinamento de hipertrofia e de força foram maiores do que o grupo de resistência (Figura 13B).



**Figura 13. Níveis proteicos das enzimas metabólicas em músculo quadríceps, em diferentes treinamentos, em animais alimentados com dieta padrão e dieta hiperlipídica. A.** Níveis proteicos de pAMPK; **B.** Níveis proteicos de SDH. **C.** Bandas representativas das moléculas. Os resultados estão expressos como média  $\pm$  EPM. (<sup>a</sup>) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DPNT; (<sup>b</sup>) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DHNT; (<sup>c</sup>) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DPTR; (<sup>d</sup>) =  $p < 0,05$  em comparação ao grupo DHTR. NT=não treinado; TR=treinamento de resistência; TH= treinamento de hipertrofia; TF= treinamento de força.



## 5 DISCUSSÃO

A obesidade é um distúrbio metabólico que está associado a várias doenças crônicas, e é um forte preditor para a mortalidade precoce. Apesar dos avanços terapêuticos e novos tratamentos farmacológicos e/ou cirúrgicos, o número de pessoas obesas tende a aumentar nas próximas décadas. Essa crescente prevalência global da obesidade é motivo de preocupação e exige estratégias múltiplas para inverter esse quadro a longo prazo (Kelly et al., 2016). Algumas das terapias, que são de longa data sugeridas, incluem mudanças nos aspectos comportamentais e nutricionais e têm demonstrado resultados bastante positivos. Dentre esses, o exercício físico tem se caracterizado como um dos principais fatores, se não o principal, de terapia não farmacológica. Em adição, se por um lado existe predominância de pesquisas e indicações pelo treinamento aeróbio de baixa a moderada intensidade, por outro, alguns estudos têm apontado para os efeitos benéficos do exercício resistido para o controle da adiposidade (Speretta et al., 2012; Leite et al., 2013; Souza et al., 2014; Drenowatz et al., 2015; Mekary et al., 2015; Hunter et al., 2015; Nunes et al., 2016; Shen et al., 2015; An et al., 2016). Embora o treinamento resistido seja sugerido por trazer benefícios aos obesos (Bean, 1999; Strasser e Schobersberger, 2011; Egan e Zierath, 2013; Strasser, 2013; Lino, 2013), pouco ou quase nada é recomendado por profissionais da saúde, e a prescrição das variáveis do treinamento ainda não estão estabelecidas (Strasser e Schobersberger, 2011; Ismail et al., 2011; Strasser et al., 2012; Silva e Ferreira, 2014). Diante do exposto, o presente estudo investigou os efeitos do treinamento de resistência, de hipertrofia e de força muscular, sobre a adiposidade em camundongos *Swiss* obesos.

Os resultados desta investigação demonstraram que os três programas de treinamento – resistência, hipertrofia e força – foram efetivos na redução do peso corporal nos animais obesos. Interessante apontar que, já na 5ª semana de exercício, o grupo alimentado com DH, que realizou treinamento de força, apresentava redução do peso corporal em comparação ao não treinado. Tais resultados são similares aos encontrados nas pesquisas que realizaram treinamento de força de alta intensidade e curta duração (Rosante, 2011; Speretta et al., 2012; Souza et al., 2014).

Essas informações divergem dos achados de Braith e Stewart (2006), que afirmam que o peso corporal não alterou com o treinamento resistido, bem como das recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM), cuja posição, em 2001, era de que somente o

treinamento aeróbio (resistência cardiorrespiratória) e a restrição calórica seriam indicados para a perda de peso (Jakicic et al., 2008). Com a evolução do conhecimento, em 2009, o ACSM alertou que ainda se desconheciam os efeitos do treinamento resistido para a perda de peso e a prevenção de ganho de peso devido à escassez de literatura, no entanto, um número significativo de estudos demonstrou que o principal efeito do treinamento resistido é sobre a composição corporal: reduzindo a massa gorda e aumentando a massa magra (Donnelly et al., 2009).

No presente estudo, os camundongos obesos que realizaram treinamento de hipertrofia e de força reduziram significativamente o índice de adiposidade quando comparado com o grupo não treinado. Resultados similares foram registrados no estudo de Leite (2013). Não foi possível observar, na presente pesquisa, diminuição do índice de adiposidade do grupo com treinamento de resistência muscular, ao contrário de alguns estudos progressos, como os achados de Sene-Fiorese (2008) e de Gollisch et al. (2009).

O consumo de uma dieta hiperlipídica promove a obesidade, o que acarreta no aumento do tamanho de adipócitos (Heber, 2010). Em situações de supernutrição, o excesso de energia, geralmente, é armazenado na forma de TAG no tecido adiposo, assim os adipócitos aumentam a sua área para armazenar os lipídeos. No entanto, a literatura aponta que, não é a quantidade de tecido adiposo (hiperplasia) que afeta a homeostase metabólica, mas sim a capacidade do tecido adiposo se expandir (hipertrofia) (Gray e Vidal-Puig, 2007).

No presente estudo, o treinamento de hipertrofia e força foi tão eficaz quanto o treinamento de resistência em camundongos obesos para a diminuição da área de adipócito. Assim como observado em outros estudos onde o grupo de treinamento de força apresentou menores valores da área de adipócitos (Speretta et al., 2012; Leite, 2013). Um achado importante, pois, como já reportado nesta tese, a obesidade é uma das maiores preocupações de saúde pública, e o tecido adiposo visceral em excesso é um fator que predispõe a hipertensão arterial, infarto do miocárdio, resistência à insulina (Gollisch et al., 2009; Ismael et al., 2012), dislipidemias, diabetes tipo II e doenças cardiovasculares (Hunter et al., 1997; Hurley e Roth, 2000; Hurley et al., 2011; Strasser e Schobersberger, 2011). De acordo com os resultados desta investigação, o treinamento resistido pode diminuir a hipertrofia dos adipócitos, e, assim, proporcionar uma melhora metabólica (Gollisch et al., 2009).

Em contrapartida, os estudos que relatam que o treinamento aeróbio demonstra ser eficaz e favorável à modificação do tecido adiposo visceral e que as intervenções que envolvem treinamento de força não influenciam

significativamente o tecido adiposo visceral, essa assertiva pode ser, principalmente, devido a diversidade dos protocolos de treinamentos realizados nas pesquisas de treinamento de força, no que se refere, a intensidade e ao volume do exercício (Ismail et al., 2012).

Nos animais alimentados com dieta padrão, não foi observada nenhuma diferença entre os grupos na perda de peso corporal, no índice de adiposidade e na área adipocitária, talvez porque essas variáveis já apresentavam-se reduzidas no início do treinamento.

Todos os animais que realizaram treinamento – resistência, hipertrofia e força – apresentaram aumento da área da fibra muscular do quadríceps em relação ao grupo não treinado, independentemente da dieta oferecida. Essas evidências mostram que o treinamento resistido em obesos aumenta a massa muscular, ao mesmo tempo, reduz tanto o índice de adiposidade, como a área adipocitária, esses efeitos, do exercício de força, podem ser um mediador chave na prevenção das doenças cardiovasculares (Strasser et al., 2012).

Diante dos resultados do presente estudo, ambos treinamentos de hipertrofia e força reduziram o peso corporal, reduziram o índice de adiposidade, reduziram a área de tecido adiposo e aumentaram a massa muscular em animais obesos, confirmando a hipótese de que o treinamento resistido pode ser utilizados na terapia não farmacológica da obesidade, assim como vem sendo amplamente utilizado o de resistência aeróbia. O que a literatura reporta sobre esses achados é baseado no fato de que o treino resistido promove um balanço energético negativo como consequência de um aumento da massa muscular, aumentando a taxa metabólica basal e, assim, reduzindo e alterando a distribuição da gordura corporal (Donnelly et al., 2009; Strasser et al., 2012; Egan e Zierath, 2013). O treino resistido pode ter um papel importante na prevenção e no tratamento da obesidade, uma vez que, exercícios de alta intensidade podem resultar em um maior consumo excessivo de oxigênio após o exercício por consequência de respostas hormonais que alteram o metabolismo, e, também, como resultado da hipertrofia muscular que causa um dano tecidual aumentando a síntese de proteína após o exercício o que pode resultar em um aumento crônico no gasto energético (24 horas) e na oxidação de gordura após o exercício, contribuindo na prevenção do ganho de peso (Foureaux et al., 2006; Kirk et al., 2009). Assim, a implementação do TR pode ser uma intervenção eficaz na redução da obesidade.

Ao avaliar os níveis séricos dos NEFAs e do glicerol, os quais podem ser liberados pela lipólise do tecido adiposo no plasma sanguíneo (Schweiger et al., 2006), nos animais obesos, não foi possível observar

diferença entre os grupos de treinamento, o que pode sugerir que a lipólise basal está aumentada na obesidade (Koutsari e Jensen, 2006; Lakenland et al., 2014). Por outro lado, estudos relatam efeitos favoráveis do treinamento aeróbio (Estadella et al., 2004; Sene-Fiorese et al., 2008; Pattyn et al., 2013;) e do treinamento de força (Speretta et al., 2012) nos níveis de TAG.

Embora a prática de exercícios físicos venha sendo mostrada por alterar as concentrações de lipídeos no sangue, e, portanto, seja considerada uma importante estratégia de tratamento para reduzir o risco de doença cardiovascular (Katzmarzyk e Lear, 2011), na instalação da obesidade induzida por dieta hiperlipídica, ela aumenta de tal forma os níveis séricos dos NEFA em ratos (Estadella et al., 2004; Sene-Fiorese et al., 2008; Franssen et al., 2008; Speretta et al., 2012) que somente o exercício físico tem pouco efeito para reverter esse perfil lipídico (Stensvold et al., 2010; Katzmarzyk e Lear, 2011). Assim, a hipótese de que o treinamento resistido, nos camundongos obesos, poderia ter consequências positivas nos níveis séricos dos NEFA e do glicerol foi refutada.

Resultados diferentes foram encontrados nos camundongos magros. Aqueles que realizaram treinamento de hipertrofia e de força apresentaram valores menores de NEFA e de glicerol quando em comparação com o grupo de treinamento de resistência e com o grupo não treinado. Estes resultados sugerem que o tecido muscular induziu uma maior mobilização dos ácidos graxos livres para utilizar como substrato de energia, pois na sequência deste estudo foi demonstrado que aumentou o nível proteico de algumas algumas enzimas importantes no processo de oxidação de lipídeos no músculo esquelético. Também, paralelamente, observou-se um aumento de algumas enzimas que estimulam a lipólise no tecido adiposo.

Técnicas padrão ouro existem para mensurar a lipólise e a oxidação de lipídeos, tais como a técnica que utiliza materiais marcados, como o carbono 14 radioativo por exemplo. Em nosso laboratório, ainda não dispomos de tal metodologia, como também não contamos com nenhuma outra técnica robusta para tal finalidade. No entanto, a literatura nos permite que, a partir de alterações dos níveis proteicos de diferentes moléculas metabólicas, por exemplo a AMPK, se sugira que possa ter ocorrido alterações na oxidação de substratos, nesse caso de lipídeos. O mesmo pode-se dizer quando o aumento da fosforilação da HSL está relacionado com maior hidrólise de TAG e consequentemente maior liberação de ácidos graxos e glicerol para a corrente sanguínea. Partindo desse fundamento científico, no presente estudo pensou-se em avaliar a fosforilação e níveis proteicos das enzimas lipolíticas pHSL, pPKA e

perilipina em tecido adiposo de camundongos obesos e magros. Os animais alimentados com dieta hiperlipídica e dieta padrão e que realizaram treinamento de hipertrofia e força demonstraram um aumento nos níveis de HSL fosforilada.

A enzima HSL junto com a enzima ATGL são responsáveis por, pelo menos, 90% do processo de hidrólise do TAG (Schweiger et al., 2006) e, junto com MGL, realizam as três etapas importantes da lipólise (Zechner et al., 2012). Os valores nos níveis de ATGL não apresentaram diferença entre os grupos dos animais obesos e magros.

Outra proteína que desempenha um papel importante na regulação da lipólise é a perilipina, que, dependendo do seu estado de ativação, pode proteger e delimitar a gotícula de gordura ou aumentar a hidrólise de TAG (Brasaemle, 2007). Uma superexpressão de perilipina leva a uma redução do estímulo da lipólise (Miyoshi et al., 2010), promovendo um aumento no armazenamento de lipídeos (Brasaemle, 2007; Miyoshi et al., 2010). Em condições basais, a perilipina encontra-se na gotícula de lipídeo dos adipócitos junto com a proteína CGI-58 e, quando é estimulada, é dissociada dessa proteína, a qual é importante, pois ATGL requer essa proteína para iniciar a hidrólise de TAG (Lass et al., 2006; Yamaguchi et al., 2007).

Neste estudo, observou-se uma baixa expressão de perilipina no grupo de animais obesos que realizaram treinamento de hipertrofia e força e, da mesma forma, um índice de adiposidade menor nesses grupos, o que não foi possível observar no grupo que realizou treinamento de resistência. Vários estudos em animais sugerem associações entre a expressão da perilipina com a adiposidade e o metabolismo lipídico (Miyoshi et al., 2010) e a redução nos níveis da perilipina fosforilada pode indicar uma maior lipólise (Lopes e Vale, 2015).

Na sequência, foram avaliados os efeitos do treinamento de resistência muscular, de hipertrofia e de força sobre a fosforilação e os níveis proteicos das enzimas metabólicas (pAMPK e SDH) em músculo quadríceps de camundongos tratados com dieta padrão e com dieta hiperlipídica.

A capacidade oxidativa do músculo esquelético é determinada pela expressão de enzimas envolvidas no metabolismo oxidativo (McGee e Hargreaves, 2010). No músculo esquelético, quando ocorre a contração muscular, ocorre um aumento do gasto energético, aumenta a concentração celular de AMP em relação ao ATP, e é ativada a enzima AMPK (Richter e Ruderman, 2009). AMPK é um regulador fundamental da função oxidativa do músculo esquelético (Jensen et al., 2009), pois ele aumenta a produção de ATP pelo aumento da oxidação de lipídeos.

No presente estudo, foi demonstrado um aumento na fosforilação da AMPK nos animais obesos e magros que realizaram treinamento – resistência, hipertrofia e força, o que pode sugerir um estímulo da oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético. Tudo isso entra em contraste com estudos que relatam que em indivíduos obesos a capacidade do exercício para ativar a AMPK é prejudicada (Sriwijitkamol et al., 2007; De Filippis et al., 2008).

O treinamento de força induz um aumento significativo de AMPK (Coffey et al., 2006; Friedrichsen et al., 2013; Leite, 2013), e resulta em um aumento substancial da massa magra e um aumento na taxa de oxidação de gordura, sugerindo que o músculo em contração utiliza os ácidos graxos como substratos (Alvehus et al., 2014). Assim, quanto mais alta a intensidade, maior é a ativação de AMPK, e, subsequente a oxidação de ácidos graxos no tecido músculo esquelético (Dzamko et al., 2008; O'Neill et al., 2013).

Também, a AMPK regula a expressão de CPT1, que desempenha um papel essencial na transferência dos ácidos graxos de cadeia longa através da membrana interna da mitocôndria (Longo et al., 2006; Fillmore e Lopaschuk, 2013). Além disso, pode ser uma molécula chave no controle da  $\beta$ -oxidação (Schreurs et al., 2010).

Nesta pesquisa, de forma similar ao aumento dos níveis proteicos de pAMPK nos camundongos alimentados com DH e DP e que realizaram treinamento – resistência, hipertrofia e força, observou-se o aumento da expressão de SDH, que é uma enzima ligada a membrana que participa tanto no ciclo do ácido tricarbóxico como na cadeia de transporte de elétrons (Rutter et al., 2010; Huang e Millar, 2013).

Ao realizarmos uma análise conjunta dos resultados aqui apresentados observa-se que os exercícios resistidos, em especial o treinamento de hipertrofia e de força, também podem ser utilizados na terapia não farmacológica da obesidade, pois diminuem o peso corporal, o índice de adiposidade, e, a área adipocitária; aumentam a massa muscular; e, favorecem algumas moléculas envolvidas na lipólise no tecido adiposo, como a perilipina e a HSL, e o aumento de algumas moléculas importantes que sinalizam o processo oxidativo de ácidos graxos livres no tecido muscular. Considerando os benefícios apontados nesse estudo do treinamento resistido sobre a adiposidade, há uma forte evidência que o TRP pode ser tão eficaz como o treinamento aeróbio (cardiorrespiratório) na terapia da obesidade.

O resumo de todos os achados neste estudo estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Efeito do treinamento de resistência muscular, de hipertrofia e de força sobre a adiposidade, níveis proteicos das enzimas lipolíticas e níveis proteicos das enzimas metabólicas de camundongos *Swiss* obesos.

	DP				DH			
	NT	TR	TH	TF	NT	TR	TH	TF
Peso corporal inicial	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↑
Peso corporal final	↔	↔	↔	↔	↑	↓	↓	↓
Índice de adiposidade	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↓	↓
AST do adipócito	↔	↔	↔	↔	↑	↓	↓	↓
AST da fibra muscular	↔	↑	↑	↑	↔	↑	↑	↑
Níveis séricos NEFA	↔	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔
Glicerol	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔
pHSL <sup>ser660</sup>	↓	↓	↑	↑	↓	↓	↑	↑
pPKA	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑
Perilipina	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↓	↓
pAMPK	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑
SDH	↓	↑	↑↑	↑↑	↓	↑	↑↑	↑↑

NT= não treinado; TR= treinamento de resistência; TH= treinamento de hipertrofia; TF= treinamento de força; AST= área de secção transversal; NEFA= ácidos graxos livres não esterificados; pHSL<sup>ser660</sup>= lipase sensível a hormônio; pAMPK= proteína quinase ativada por AMP; SDH= succinato desidrogenase. ↑= valores aumentaram; ↑↑= valores aumentaram mais; ↓= valores diminuíram; ↔= valores permaneceram inalterados.



## 6 CONCLUSÃO

Em conjunto, nossos resultados, demonstraram que o protocolo de treinamento resistido utilizado nesta pesquisa pode reduzir a adiposidade em camundongos obesos – redução no peso corporal, redução no índice de adiposidade e, redução na área adipocitária. Apesar de não se utilizar de técnicas que permitam afirmar que esse mecanismo foi consequência de uma maior lipólise no tecido adiposo e que seja oriundo de maior oxidação muscular de lipídeos, as alterações moleculares tanto das enzimas lipolíticas (tecido adiposo) quanto das oxidativas (tecido muscular) permitem sugerir que os três tipos de treinamentos – resistência muscular, hipertrofia, força – induziram tais processos bioquímicos/fisiológicos nesses animais. Por fim, os achados são interessantes se partirmos do pressuposto que praticantes de exercícios físicos podem preferir exercícios de força aos de resistência cardiorrespiratória. Dessa forma, o presente estudo apontou os benefícios para mais uma excelente modalidade de exercício físico sobre a redução da adiposidade.



## REFERÊNCIAS

Abeso. Diretrizes brasileiras de obesidade: associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. 3ª ed. Itapevi, SP: AC Farmacêutica; 2009.

Alvehus M, Boman N, Söderlund K, Svensson MB, Burén J. Metabolic adaptations in skeletal muscle, adipose tissue, and whole-body oxidative capacity in response to resistance training. *Eur J Appl Physiol.* 2014; 114(7): 1463-71.

An JH, Yoon JH, Suk MH, Shin YA. Up-regulation of lipolysis genes and increased production of AMP-activated protein kinase protein in the skeletal muscle of rats after resistance training. *J Exerc Rehabil.* 2016; 12(3):163-70.

Atlantis E, Martins SA, Haren MT, Taylor AW, Wittert GA. Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2009; 58(7):1013-22.

Badillo JJG, Ayestarán EG. Fundamentos do treinamento de força: aplicação ao alto rendimento esportivo. 2ª ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2001.

Badillo JJG, Serna JR. Bases de la programación del entrenamiento de fuerza Barcelona: Inde; 2002.

Bean A. Guia completo de treinamento de força. São Paulo: Manole; 1999.

Bompa TO. Periodização: teoria e metodologia do treinamento. São Paulo: Phorte; 2002.

Bouchard C. Atividade Física e Obesidade. Barueri-SP: Manole; 2003.

Braith RWP, Stewart KJE. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2006; 113:2642-50.

Brasaemle DL, Dolios G, Shapiro L, Wang R. Proteomic analysis of proteins associated with lipid droplets of basal and lipolytically stimulated 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem.* 2004; 279:46835-42.

Brasaemle DL. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res.* 2007; 48(12):2547-59.

Campos GER, Luecke TJ, Wendeln HK, Toma K, Hagerman FC, Murray TF, Ragg KE, Ratamess NA, Kraemer WJ, Staron RS. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 88:50-60.

Castanon N, Luheshi G, Laye S. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front Neurosci.* 2015; 9(229):1-27

Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami HO, Ebbert JO, English DR, Gapstur SM, Giles GG, Horn-Ross PL, Park Y, Patel AV, Robien K, Vainio EW, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hartge P, Bernstein L, Gonzalez AB. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(3):335-45.

Chen TC, Hsieh SS. The effects of repeated maximal voluntary isokinetic eccentric exercise on recovery from muscle damage. *Res Q Exerc Sport.* 2000; 71(3):260-6.

Chen ZP, Stephens TJ, Murthy S, Canny BJ, Hargreaves M, Witters LA, et al. Effect of exercise intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans. *Diabetes.* 2003; 52(9):2205-12.

Church T. Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011; 53(6):412-8.

Clark JE, Goon DT. The role resistance training for treatment of obesity related health issues and for changing health status of the individual who is overfat or obese: a review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2015; 55(3):205-22.

Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013; 9(2):191-200.

De Filippis E, Alvarez G, Berria R, Cusi K, Everman S, Meyer C, Mandarino LJ. Insulin-resistant muscle is exercise resistant: evidence for reduced response of nuclear-encoded mitochondrial genes to exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 294: 607-14.

Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(2):459-71.

Drenowatz C, Hand GA, Sagner M, Shook RP, Blair SN. The prospective association between different types of exercise and body composition. *Med Sci Sports Exerc.* 2015; Dec 47(12): 2535-41.

Ducharme NA, Bickel PE. Minireview: Lipid droplets in lipogenesis and lipolysis. *Endocrinology.* 2008; 149(3):942-9.

Dzamko N, Schertzer JD, Ryall JG, Steel R, Macaulay SL, Wee S, Chen ZP, Michell BJ, Oakhil JS, Watt MJ, Jørgensen SB, LynchGS, Kemp BE, Steinberg GR. AMPK-independent pathways regulate skeletal muscle fatty acid oxidation. *J Physiol.* 2008; 586(23):5819-31.

Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 2013; 17(2):162-84.

Estadella D, Oyama LM, Dâmaso AR, Ribeiro EB, Nascimento CMO. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. *Nutrition.* 2004; 20(2):218-24.

Evans WJ. Protein nutrition and resistance exercise. *Can J Appl Physiol.* 2001; 26:S141-52.

Farias JM, Bom KF, Tromm CB, Luciano TF, Marques SO, Tuon T, Silva LA, Lira FS, Souza CT, Pinho RA. Effect of Physical Training on the Adipose Tissue of Diet-induced Obesity Mice: Interaction Between Reactive Oxygen Species and Lipolysis. *Horm Metab Res.* 2013; 45(03):190-196.

Fillmore A, Lopaschuk GD. Targeting mitochondrial oxidative metabolism as an approach to treat heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1833(4):857-65.

Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765):557-67.

Fleck SJ, Kraemer WJ. Fundamentos do treinamento de força muscular. 2ª ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 1999.

Folland JP, Williams AG. The adaptations to strength training: morphological and neurological contributions to increased strength. *Sports Med*. 2007; 37(2):145-68.

Forjaz CLM, Rezk CC, Melo CM, Santos DA, Teixeira L, Nery SS, Tinucci T. Exercício resistido para o paciente hipertenso: indicação ou contra-indicação. *Rev Bras Hipertens*. 2003; 10(2):119-24.

Foureaux G, Pinto KMC, Dâmaso A. Efeito do consumo excessivo de oxigênio após exercício e da taxa metabólica de repouso no gasto energético. *Rev Bras Med Esporte*. 2006; 12(6):393-98.

Francis H, Stevenson R. The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain. *Appetite*, 2013; 63:119-28.

Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37:623-33.

Friedrichsen M, Mortensen B, Pehmoller C, Birk JB, Wojtaszewski JFP. Exercise-induced AMPK activity in skeletal muscle: role in glucose uptake and insulin sensitivity. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 366:204-14.

Glatz JFC, Luiken JJF, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiol Rev*. 2010; 90(1):367-417.

Gollisch KS, Brandauer J, Jessen N, Toyoda T, Nayer A, Hirshman MF, Goodyear LJ. Effects of exercise training on subcutaneous and visceral adipose tissue in normal- and high-fat diet-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297: E495–E504.

Gomes AC. Treinamento desportivo: estruturação e periodização. 2ª ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2009.

Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev*. 2007; 65(6):S7-12.

Holloway GP, Lally J, Nickerson JG, Alkhateeb H, Snook LA, Heigenhauser GJ, et al. Fatty acid binding protein facilitates sarcolemmal fatty acid transport but not mitochondrial oxidation in rat and human skeletal muscle. *J Physiol*. 2007; 582(Pt 1):393-405.

Hornberger TAJr, Farrar RP. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol*. 2004; 29(1):16-31.

Huang S, Millar AH. Succinate dehydrogenase: the complex roles of a simple enzyme. *Curr Opin Plant Biol*. 2013; 16(3):344-9.

Hunter GR, Kekes-Szabo T, Snyder SW, Nicholson C, Nyikos I, Berland L. Fat distribution, physical activity, and cardiovascular risk factors. *Med Sci Sports Exerc*. 1997; 29(3):362-69.

Hunter GR, Fisher G, Neumeier WH, Carter SJ, Plaisance EP. Exercise training and energy expenditure following weight loss. *Med Sci Sports Exerc*. 2015; 47(9):1950-57.

Hurley BF, Hanson ED, Sheaff AK. Strength training as a countermeasure to aging muscle and chronic disease. *Sports Med*. 2011; 41: 289-306.

Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med*. 2000; 30(4):249-68.

Ismail I, Keating SE, Baker MK, Johnson NA. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev*. 2012; 13(1):68-91.

Jakicic JM, Marcus BH, Lang W, Janney C. Effect of exercise on 24-month weight loss maintenance in overweight women. *Arch Intern Med*. 2008;168:1550-9.

Jensen TE, Wojtaszewski JFP, Richter EA. AMP-activated protein kinase in contraction regulation of skeletal muscle metabolism: necessary and/or sufficient? *Acta Physiol.* 2009; 196:155-74.

Jeppesen J, Kiens B. Regulation and limitation to fatty acid oxidation during exercise. *The Journal of Physiology.* 2012; 590(5):1059-68.

Jeukendrup AE. Regulation of Fat Metabolism in Skeletal Muscle. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 967:217-35.

Katzmarzyk PT, Lear SA. Physical activity for obese individuals: a systematic review of effects on chronic disease risk factors. *Obes Rev.* 2012; 13(2):95-105.

Kelly PM, Davies A, Greig AJ, Lee KK. Obesity prevention in a City State: lessons from New York City during the bloomberg administration. *Front Public Health.* 2016; 4:60

Kies B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2006; 86(1):205-43.

Kirk EP, Donnelly JE, Smith BK, Honas J, Lecheminant JD, Bailey BW, Jacobsen DJ, Washburn RA. Minimal resistance training improves daily energy expenditure and fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc.* 2009; 41(5):1122-9.

Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel, RH. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professional from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004; 110(18):2952-67

Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000; 404(6778):635-43.

Koutsari C, Jensen MD. Thematic review series: patient-oriented research. Free fatty acid metabolism in human obesity. *J Lipid Res.* 2006; 47:1643-50.

Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res.* 2009; 48(5):275-97.

Langin D. Adipose tissue lipolysis revisited (Again!): lactate involvement in insulin antilipolytic action. *Cell Metab.* 2010; 11(4):242-43.

Lass A, Zimmermann R, Haemmerle G, Riederer M, Schoiswohl G, Schweiger M. et al. Adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis of cellular fat store is activated by CGI-58 and defective in Chanarin-Dorfman syndrome. *Cell Metabolism.* 2006; 3(5):309-19.

Leite RD, Durigan RCM, Lino ADS, Campos MVS, Souza MG, Selistre-de-Araújo HS, Bouskela E, e Kraemer-Aguiar LG. Resistance training may concomitantly benefit body composition, blood pressure and muscle MMP-2 activity on the left ventricle of high-fat fed diets rats. *Metabolism.* 2013; 62(10):1477-84.

Lino ADS. Efeito do treinamento resistido sobre a atividade enzimática da MMP-2 e antioxidantes no ventrículo esquerdo de ratos obesos. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal de São Carlos, 2013.

Longo N, Amant SFC, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. 2006; 142C(2):75-85.

Lopes AB, Vale MICA. Lipolysis and lipases in White adipose tissue – An update. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59(4):335-42.

Luglio HF, Sulistyoningrum DC, Susilowati R. The role of genes involved in lipolysis on weight loss program in overweight and obese individuals. *J Clin Biochem Nutr.* 2015; 57(2):91-97.

Marinho R, Ropelle ER, Cintra DE, Souza CT, Silva ASR, Bertoli FC, Colantonio E, D'Almeida V, Pauli DR. Endurance exercise training increases APPL1 expression and improves insulin signaling in the hepatic tissue of diet-induced obese mice, independently of weight loss. *J Cell Physiol.* 2012; 227:2917-26.

McAinch AJ. Obesity: dysfunction, regulation and control. *Mol Nutr Food Res.* 2016; 60(7):1.

McGee SL, Hargreaves M. AMPK-mediated regulation of transcription in skeletal muscle. *Clinical Science*. 2010; 118:507-18.

Mekary RA, Grontved A, Despres JP, De Moura LP, Asgarzadeh M, Willett WC, Rimm EB, Giovannucci E, Hu FB. Weight training, aerobic physical activities, and long-term waist circumference change in men. *Obesity*. 2015; 23(2):461-76.

Miyoshi H, Souza SC, Endo M, Sawada T, Perfield JW, Shimizu C, Stancheva Z, Nagai S, Strissel KJ, Yoshioka N, Obin MS, Koike T, Greenberg AS. Perilipin overexpression in mice protects against diet-induced obesity. *J Lipid Res*. 2010; 51(5):975-82.

Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA*. 2003; 298(1):76-9.

Mota GR, Orsatti FL, Costa TNF, Marôcolo Júnior M. Strength training and weight loss. *J Health Sci Inst*. 2010; 28(4):337-40.

Mottagui-Tabar S, Rydén M, Löfgren P, Faulds G, Hoffstedt J, Brookes AJ, Andersson I, Arner P. Evidence for an important role of perilipin in the regulation of human adipocyte lipolysis. *Diabetologia*. 2003; 46(6):789-97.

Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010; 39(1):1-7.

Nunes PRP, Barcelos LC, Oliveira AA, Furlanetto Júnior R, Martins FM, Orsatti CL, Resende EAMR, Orsatti FL. Effect of resistance training on muscular strength and indicators of abdominal adiposity, metabolic risk, and inflammation in postmenopausal women: controlled and randomized clinical trial of efficacy of training volume. *Age*. 2016; 38(40):1-13.

O'Neill HM, Holloway GP, Steinberg GR. AMPK regulation of fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis: implications for obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 366:135-51.

O'Neill HM. AMPK and exercise: glucose uptake and insulin sensitivity. *Diabetes Metab*. 2013; 37(1):1-21.

Okay DM, Jackson PV, Marcinkiewicz M, Papino MN. Exercise and obesity. *Prim Care*. 2009; 36(2):379-93.

Panveloski-Costa AC, Pinto Júnior DAC, Brandão BB, Moreira RJ, Machado UF, Seraphim PM. Treinamento resistido reduz inflamação em músculo esquelético e melhora a sensibilidade à insulina periférica em ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011; 55(2):155-63.

Park SK, Park JH, Kwon YC, Kim HS, Yoon MS, Park HT. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on abdominal fat in obese middle-aged women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2003; 22(3):129-35.

Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SRT, Vanhess L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome. *Sports Med*. 2013; 43:121-33.

Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, Carvalho-Filho MA, Moraes JC, De Souza CT, Velloso LA, Carnevali JB, Saad MJ. Acute physical exercise reverses S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1 and protein kinase B/Akt in diet-induced obese Wistar rats. *J Physiol*. 2008; 586(2):659–71.

Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT. Efeitos do exercício físico na expressão e atividade da AMPK $\alpha$  em ratos obesos induzidos por dieta rica em gordura. *Rev Bras Med Esporte*. 2009; 15(2):98-103

Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: what kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Public Health*. 2011; 32:349-65.

Rasmussen B, Holmback U, Volpi E, Morio-Liondore B, Paddon-Jones D, Wolfe R. Malonyl coenzyme A and the regulation of functional carnitine palmitoyltransferase-1 activity and fat oxidation in human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 2002; 110(11):1687-93.

Reddon H, Gerstein HC, Engert JC, Mohan V, Bosch J, Desai D, Bailey SD, Diaz R, Yusuf S, Anand SS, Meyre D. Physical activity and genetic predisposition to obesity in a multiethnic longitudinal study. *Sci Rep*. 2016; 6(18672):1-10

Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371(9612):569-78.

Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochem J*. 2009; 418(2): 261-75.

Robergs RA, Roberts S. Princípios fundamentais de fisiologia do exercício para aptidão, desempenho e saúde. São Paulo: Phorte; 2002.

Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE, Rocha GZ, Pauli JR, Morari J, de Souza CT, Moraes JC, Prada PO, Dioze G, Marin RM, Oliveira AG, Augusto TM, Carvalho HF, Velosso LA, Saad MJA, Carvalheira JBC. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptina sensitivity through IKK $\beta$  and ER stress inhibition. *PLoS Biol*. 2010; 8(8):1-20.

Ropelle ER. Efeitos do exercício físico na obesidade e diabetes. In.: Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. Obesidade e diabetes: fisiopatologia e sinalização celular. São Paulo: Sarvier; 2011. p. 237-56.

Rosante MC. Influência de diferentes protocolos de exercício e de dieta hiperlipídica sobre o tecido adiposo, perfil lipídico e receptor CB1 do Sistema endocanabinóide. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas). Programa interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde; Universidade Federal de São Carlos, 2011.

Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocr Rev*. 2007; 28(7):763-77.

Rosini TC, Silva ASR, Moraes C. Obesidade induzida por consumo de dieta: modelo em roedores para o estudo dos distúrbios relacionados com a obesidade. *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58(3):383-87.

Rutter J, Winge DR, Schiffmans JD. Succinate dehydrogenase: assembly, regulation and role in human disease. 2010; 10(4):393-401.

Sahlin K, Tonkonogi M, Soderlund K. Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Physiol Scand.* 1998; 162(3):261-6.

Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbell LV. Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. *Ann Intern Med.* 1999; 130(11):873-82.

Sanal E, Ardic F, Kirac S. Effects of aerobic or combined aerobic resistance exercise on body composition in overweight and obese adults: gender differences. A randomized intervention study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013; 49(1):1-11.

Santarém, JM. Musculação em todas as idades: comece a praticar antes que o seu medico recomende. Barueri: Manole. 2012.

Sarsan A, Ardiç F, Ozgen M, Topuz O, Sermez Y. The effects of aerobic and resistance exercises in obese women. *Clin Rehabil.* 2006; 20(9):773-82.

Scheffer DL. Diferentes intensidades de exercício resistido produzem diferentes alterações nos parâmetros de estresse oxidativo. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso). Curso de Educação Física; Criciúma: UNESC-SC, 2010.

Scheffer DL, Silva LA, Tromm CB, da Rosa GL, Silveira PC, de Souza CT, Latini A, Pinho RA. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012; 37(6):1239-46.

Schweiger M, Schreiber R, Haemmerle G, Lass A, Fledelius C, Jacobsen P, Tornqvist H, Zechner R, Zimmermann R. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. *J Biol Chem.* 2006; 281(52):40236-41.

Sene-Fiorese M, Duarte FO, Scarmagnani FRR, Cheik NC, Manzoni MSJ, Nonaka KO, Rossi EA, Duarte AGGO, Dâmaso AR. Efficiency of intermitente exercise on adiposity and fatty liver in rats fed with high-fat diet. *Obesity.* 2008; 16(10):2217-22.

Schreurs M, Kuipers F, Leij FRVD. Regulatory enzymes of mitochondrial beta-oxidação as targets for treatment of the metabolic syndrome. *Obes Rev.* 2010; 11(5):380-8.

Shen Y, Xu X, Yue K, Xu G. Effect of diferente exercise protocols on metabolic profiles and fatty acid metabolismo in skeletal muscle in high-fat diet-fed rats. *Obesity.* 2015; 23(5):1000-06

Silva JNF, Ferreira RA. Número de repetições utilizadas no treino de força para o emagrecimento: uma revisão sistemática. *RBPFE.* 2014; 8(49):705-11.

Sondergaard E, Nellemann B, Sorensen LP, Gormsen LC, Christiansen JS, Ernst E, et al. Similar VLDL-TG storage in visceral and subcutaneous fat in obese and lean women. *Diabetes.* 2011; 60(11):2787-91.

Souza CT, Pauli JR. Exercício físico resistido e diabetes. In.: Ropelle ER, Pauli JR. *Paciente diabético: cuidados em educação física e esporte.* Rio de Janeiro: MedBook; 2013; 287-335.

Souza MVC, Leite RD, Li no ADS, Marqueti RC, Bernardes CF, Araújo HSS, Bouskela E, Shiguemoto GE, Perez SEA, Kraemer-Aguiar LG. Resistance training improves body composition and increases matrix metalloproteinase 2 activity in biceps and gastrocnemius muscles of diet-induced obese rats. *Clinics.* 2014; 69(4):265-70

Speretta GFF, Rosante MC, Duarte FO, Leite RD, Lino ADS, Andre RA, Silvestre JGO, Araujo HSS, Duarte ACGO. The effects of exercise modalities on adiposity in obese rats. *Clinics.* 2012; 67(12):1469-77.

Sriwijitkamol A, Coletta DK, Wajcberg E, Balbontin GB, Reyna SM, Barrientes J, Eagan PA, Jenkinson CP, Cersosimo E, DeFronzo RA, Sakamoto K, Musi N. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes.* 2007; 56:836-48.

Stensvold D, Tjonna AE, Skaug EA, Aspenes S, Stolen T, Wisloff U, Slordahl SA. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol.* 2010; 108(4):804-10.

Strasser B, Arvandi M, Siebert U. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: a review of evidence. *Obes Rev.* 2012; 13(7):578-91.

Strasser B, Schobersberger W. Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. *J Obes.* 2011; 2011;1-9.

Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1281(1):141-59.

Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodlie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 2011; 378:804-14

Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen M, Kirkland JL. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab.* 2013; 17(5):644-56.

Teixeira L. Efeito isolado e associado do exercício aeróbio e resistido na pressão arterial e seus mecanismos hemodinâmicos, neurais e de estado de ansiedade. Dissertação (Mestrado). Escola de Educação Física e Esportes da Universidade de São Paulo; 2008.

Torsoni MA. Bioquímica da obesidade. In.: Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. *Obesidade e diabetes: fisiopatologia e sinalização celular.* São Paulo: Sarvier; 2011. p. 36-49.

Tschöp M, Heiman ML. Rodent obesity models: na overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109(6):307-19.

Vigitel B 2014. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, Brasília, 2014. Disponível em <<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/72/553a243c4b9f3.pdf>>

Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health.* 2001; 22:355-75.

WHO, World Health Organization, 2014. Disponível em <<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/index4.html>>, Acessado em 18 de janeiro, 2016.

WHO, World Health Organization, 2015. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>, Acessado em 18 de janeiro, 2016.

Winett RA, Carpinelli, RN. Potential health-related benefits of resistance training. *Preventive Medicine*. 2001; 33:503-13.

Yamaguchi T, Omatsu N, Morimoto E, Nakashima H, Ueno K, Tanaka T, Satouchi K, Hirose F, Osumi T. CGI-58 facilitates lipolysis on lipid droplets but is not involved in the vesiculation of lipid droplets caused by hormonal stimulation. *J Lipid Res*. 2007; 48:1078-89.

Yao-Borengasser A, Varma V, Coker RH, Ranganathan G, Phanavanh B, Rasouli N, Kern PA. Adipose triglyceride lipase expression in human adipose tissue and muscle. Role in insulin resistance and response to training and pioglitazone. *Metabolism*. 2011; 60(7):1012-20.

Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, Madeo F. FAT SIGNALS-lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell Metab*. 2012; 15(3):279-91.

**ANEXO**



ANEXO A – Parecer da comissão Ética no uso de animais

**Universidade do Extremo Sul Catarinense  
Comissão de Ética no Uso de Animais**

**Resolução**

A Comissão de Ética no Uso de Animais, normatizada pela Resolução n. 02/2011/Câmara Propex e pela Lei Federal 11.794/08, analisou o projeto abaixo.

**Protocolo: 053-2014-1**

**Professor responsável:** Cláudio Teodoro de Souza

**Equipe:** Ricardo Aurino de Pinho, Daniela Roxo de Souza, Schérolin de Oliveira Marques, Thaís Fernandes Luciano, Alessandra Gonçalves Machado, Janeska Mansur Guedes

**Título:** “Efeito do treinamento resistido progressivo sobre o controle ponderal em camundongos obesos”

Este projeto foi **Aprovado** em seus aspectos éticos e metodológicos. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA. Foi autorizada a utilização do total de 80 Camundongos heterogênicos Swiss de 60 dias pesando aproximadamente 25 g. Os membros da CEUA não participaram do processo de avaliação dos projetos em que constam como pesquisadores. Para demais dúvidas, contatar a CEUA pelo e-mail ceua@unesco.net. .

The Ethics Committee on Animal Use on Research, sanctioned by the resolution number 02/2011/Câmara Propex, in accordance with federal law number 11.794, has analyzed the following Project:

**Protocol number: 053-2014-01**

**Principal Investigator:** Cláudio Teodoro de Souza

**Researchers:** Ricardo Aurino de Pinho, Daniela Roxo de Souza, Schérolin de Oliveira Marques, Thaís Fernandes Luciano, Alessandra Gonçalves Machado, Janeska Mansur Guedes

**Project title:** “Effect of three different exercise resistance model on body mass control in obese mice”

The project was **Approved** in its ethical and methodological aspects. Any alteration of the original version of this project must be previously submitted to the Committee for further analyzes. May you have further questions, please contact us on [www.unesc.net/propex/ceua](http://www.unesc.net/propex/ceua) or by e-mail: [ceua@unesc.net](mailto:ceua@unesc.net).

Criciúma, 23 de abril de 2014.

  
Patricia Fernanda Schuck  
Coordenadora da CEUA