

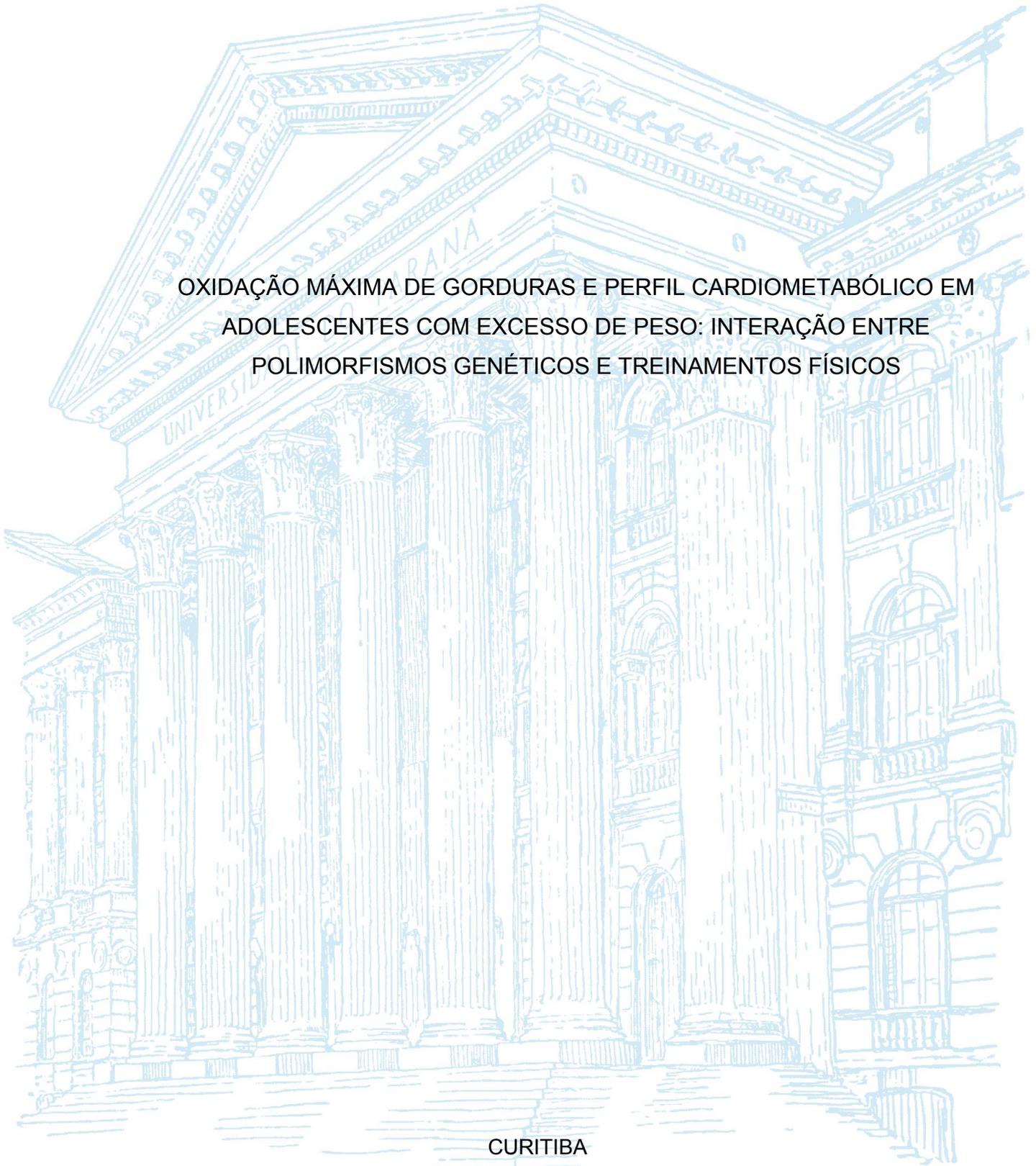
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ÍNCARE CORREA DE JESUS

OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E PERFIL CARDIOMETABÓLICO EM
ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO: INTERAÇÃO ENTRE
POLIMORFISMOS GENÉTICOS E TREINAMENTOS FÍSICOS

CURITIBA

2020



ÍNCARE CORREA DE JESUS

OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E PERFIL CARDIOMETABÓLICO EM
ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO: INTERAÇÃO ENTRE
POLIMORFISMOS GENÉTICOS E TREINAMENTOS FÍSICOS

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Educação Física, do Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Educação Física.

Orientadora: Prof. Dra. Neiva Leite

Coorientadora: Prof. Dra. Lupe Furtado Alle

CURITIBA

2020

Universidade Federal do Paraná
Sistema de Bibliotecas
(Giana Mara Seniski Silva – CRB/9 1406)

Jesus, Íncare Correa de

Oxidação máxima de gorduras e perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso : interação entre polimorfismos genéticos e treinamentos físicos. / Íncare Correa de Jesus. – Curitiba, 2020. 233 p.: il.

Orientadora: Neiva Leite.

Coorientadora: Lupe Furtado Alle.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Educação Física.

1. Lipólise. 2. Polimorfismo genético. 3. Exercícios físicos. 4. Metabolismo. 5. Adolescentes. 6. Perfil cardiometabólico. I. Título. II. Leite, Neiva. III. Alle, Lupe Furtado. IV. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Educação Física.

CDD (22. ed.) 613.712



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EDUCAÇÃO FÍSICA -
40001016047P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em EDUCAÇÃO FÍSICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ÍNCARE CORREA DE JESUS** intitulada: "**OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E PERFIL CARDIOMETABÓLICO EM ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO: INTERAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E TREINAMENTOS FÍSICOS**", sob orientação da Profa. Dra. NEIVA LEITE, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 18 de Dezembro de 2020.

Assinatura Eletrônica

22/12/2020 17:29:08.0

NEIVA LEITE

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

18/12/2020 13:50:17.0

RICARDO LEHTONEN RODRIGUES DE SOUZA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

18/12/2020 13:59:30.0

LUIS PAULO GOMES MASCARENHAS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE)

Assinatura Eletrônica

22/12/2020 14:16:04.0

PAULO CESAR BARAUCE BENTO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

18/12/2020 16:00:26.0

ENIO RICARDO VAZ RONQUE

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA)

Novo Edifício do Departamento de Educação Física - Campus Centro Politécnico - Curitiba - Paraná - Brasil

CEP 81531-980 - Tel: (41) 3361-3072 - E-mail: pgedf@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 66364

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 66364

Dedico este trabalho às famílias Correa e Schlichta,
em especial à minha sogra Lenir Schlichta (*in memoriam*)
e à minha irmã Rayane Correa,
as quais com seus exemplos de vida e força de superação,
me fizeram valorizar, ainda mais, cada momento com minha família.

AGRADECIMENTOS

Sempre acreditei que nada na vida é por acaso, que tudo acontece no seu tempo certo, e que, principalmente, ser leal aos seus objetivos e sonhos é o primeiro passo para atingir suas conquistas. Agradeço a Deus por sempre estar ao meu lado, me abençoando, protegendo e oportunizando a possibilidade de cada vitória conquistada.

Aos meus pais, Carlos e Marilene, pelo exemplo de humildade, perseverança e superação, me fazendo acreditar que com muito esforço é possível conquistar sonhos e atingir objetivos.

Aos meus irmãos Nicholas e Rayane, pelas alegrias e gargalhadas a cada encontro de família, pelo seu carinho e por sua existência em minha vida.

À família Schlichta, pelo carinho e importância que cada um representa em minha vida, em especial ao meu companheiro Marco Aurélio Schlichta, mais conhecido carinhosamente como “Tico”.

À família Correa pelo carinho, amor, dedicação, princípios e felicidades que me proporcionaram desde o meu primeiro dia de vida. Dedico este trabalho a cada um de vocês.

À minha orientadora Neiva Leite, pesquisadora ímpar e grande ser humano. Seu comprometimento, seriedade e humildade, faz jus à máxima “a palavra convence, mas o exemplo arrasta”. Professora, muito obrigado por ter acreditado no meu potencial, pelos seus ensinamentos e supervisão impecáveis.

À minha coorientadora Professora Dra. Lupe, por suas contribuições sempre muito precisas e críticas, essenciais ao para o desenvolvimento do presente trabalho. Agradeço também pela parceria fundamental disponibilizada com seu eficiente laboratório de polimorfismos genéticos.

Ao pesquisador, amigo e “irmão” Francisco, pela pronta ajuda e produtiva parceria em artigos e estudos, extensas discussões sobre metodologia e análises estatísticas. Ah, já ia me esquecendo: rumo ao centésimo artigo.

Aos pesquisadores Gerusa, Larissa e Wendell, pelo profissionalismo durante a condução dos projetos e aos colegas pesquisadores do Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida, Renata, Ana Kapp, Renata, Fred, Caroline, Jhennifer, Priscilla, Patrícia e Maiara por compartilharem suas habilidades e experiências, formando um grupo de estudo multidisciplinar qualificado e coeso.

À pesquisadora Luciane Tureck e às alunas do laboratório de genética que se empenharam e dedicaram seu tempo para me auxiliar no desenvolvimento da pesquisa e obtenção dos resultados. A ajuda de vocês foi fundamental.

Ao secretário Rodrigo por toda sua ajuda e paciência, pelas orientações sempre atenciosas, e, por sua gentileza e compreensão características do seu profissionalismo nos procedimentos de entrega dos documentos relativos ao processo do doutorado.

Aos Oficiais, praças e diretores do Colégio da Polícia Militar do Paraná em Curitiba, por meio dos quais estendo meus agradecimentos a toda Corporação Polícia Militar do Paraná por disponibilizar condições para que parte desta pesquisa fosse realizada e concretizada.

A todos os meus amigos e amigas, compadres e comadres, irmãos e irmãs que a o destino me deu e sem os fazem minha vida ser mais feliz.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Aos voluntários desta pesquisa, pois sem vocês este estudo não teria sido concretizado.

*Nas grandes batalhas da vida,
o primeiro passo para a vitória
é o desejo de vencer”*

Mahatma Gandhi

RESUMO

O objetivo principal da presente tese foi analisar o efeito do treinamento com exercícios físicos sobre a oxidação máxima de gorduras (FATMAX) e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso, bem como investigar a influência de polimorfismos genéticos nos genes *ADRB2* e *ADRB3*. Para isto, três estudos distintos foram conduzidos, sendo que no **Estudo 1** o objetivo foi comparar a influência de dois protocolos de treinamento com exercícios físicos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso. No **Estudo 2** investigaram-se as mesmas variáveis do primeiro estudo, acrescidas de análise de possíveis interações genéticas com o polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* e no **Estudo 3** com o Trp64Arg do gene *ADRB3*. A amostra total foi composta por 203 adolescentes com excesso de peso, de ambos os sexos, com idade entre 10 e 17 anos. As avaliações foram realizadas na fase inicial e após 12 semanas dos programas de intervenção. Os adolescentes foram submetidos às análises clínicas, que mensuraram estatura, massa corporal, circunferência abdominal (CA), estágio puberal, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Calcularam-se índice de massa corporal (IMC) e IMC-escore Z. Foram dosadas as concentrações de insulina basal (INS), glicemia basal (GLI), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipídeos totais (LT) e triglicérides (TG). A composição corporal foi obtida por impedância bioelétrica (BIA). Os testes de aptidão física foram compostos pela avaliação cardiorrespiratória realizada por meio de teste incremental em esteira ergométrica e pelo teste de força máxima (1RM). A partir do valor de consumo máximo de oxigênio direto ($VO_2\max$) houve a classificação do perfil cardiorrespiratório e cálculo da FATMAX. No segundo e terceiro estudos foram acrescentadas as avaliações genéticas, na qual a genotipagem dos polimorfismos foi realizada pelo método de PCR com Taqman. A amostra foi estratificada em dois grupos de intervenção com protocolos distintos e um grupo controle sem exercícios (GControle). O grupo treinamento aeróbio contínuo (GTAContínuo) foi composto de sessões de 90 min de exercício aeróbico (45 min de ciclismo *indoor* e 45 min de caminhada) mais 20 min de alongamento, totalizando 110 minutos. O grupo treinamento combinado (GTCombinado) consistiu em 10 minutos de aquecimento, 6 exercícios de resistência (3 séries; 6-10 rep; 30 minutos), seguidos por 30 min de exercícios aeróbios (caminhada/corrida), totalizando 70 min/sessão. A frequência semanal dos grupos intervenção foi de três vezes, por um período de 12 semanas, enquanto que a intensidade dos exercícios aeróbios dos protocolos foi progressiva de 35 a 85% do $VO_2\max$ ou $FC_{RESERVA}$. Utilizou-se teste de T de *Student* ou o Teste *U - Mann Whitney* para comparar os adolescentes de acordo com sexo e a análise da variância (ANOVA) para avaliar os efeitos do tempo e a interação grupo x tempo. Para as principais variáveis que apresentaram efeito significativo no grupo treino após 12 semanas foi realizado teste t pareado e calculado o *Cohen's d*. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$. **Resultados Estudo 1:** ao dividir a amostra de acordo com o sexo, os meninos apresentaram maior estatura ($p < 0,01$), MLG ($p < 0,01$), %MLG ($p < 0,01$), QUICKI ($p < 0,01$), $VO_2\max$ absoluto ($p < 0,01$) e FATMAX ($p < 0,01$), enquanto que as meninas possuíram maior RCEst ($p < 0,01$), %MG ($p < 0,01$) e TG ($p = 0,04$). Após 12 semanas, entre as meninas, a interação fator grupo x tempo indicou no GTAContínuo maior redução de MC ($p < 0,01$), IMC ($p < 0,01$), IMC-z ($p < 0,01$), e, aumento de HDL-c ($p < 0,01$), $VO_2\max$ absoluto ($p < 0,02$), $VO_2\max$ relativo à MLG ($p < 0,01$) e FATMAX ($p < 0,04$). Além disso, no GTCombinado houve maior redução de MG ($p < 0,01$) e %MG ($p < 0,01$), e, aumento mais significativo de MLG ($p < 0,01$) e QUICKI ($p < 0,01$). Entre os meninos, observou-se no GTAContínuo maior redução de MC ($p = 0,01$), IMC ($p = 0,01$), IMC-z ($p = 0,01$), CA ($p = 0,01$) e RCEst ($p = 0,01$), bem como aumento de FATMAX ($p = 0,01$), enquanto que no GTCombinado houve maior redução de MG ($p = 0,01$), %MG ($p = 0,03$) e HOMA-IR ($p = 0,01$), e, aumento mais de QUICKI ($p = 0,01$). Por fim, no GControle houve aumento de PAD ($p = 0,01$). **Conclusão Estudo 1:** ambos os protocolos de intervenção

resultaram em melhoras nos parâmetros de saúde entre os adolescentes, entretanto o TAContínuo foi mais eficiente no acréscimo da oxidação máxima de gorduras e o TCombinado proporcionou diminuição mais efetiva de massa gorda e aumento da sensibilidade insulínica em adolescentes com excesso de peso, de ambos os sexos. **Resultados Estudo 2:** a frequência do alelo 27Glu foi de 24,68% ($p=0,13$). Os portadores do alelo 27Gln apresentaram menores médias de RCEst ($p=0,03$) e CT ($p=0,03$), bem como maiores taxas de FATMAX ($p=0,02$) quando comparados aos portadores do alelo 27Glu. Após 12 semanas, os portadores do alelo 27Gln do GTAContínuo obtiveram maior redução de MC ($p<0,01$), IMC ($p<0,01$), IMC-z ($p<0,01$), CA ($p<0,01$) e RCEst ($p<0,01$), além de aumento de HDL-c ($p<0,01$) e VO_2 max absoluto ($p=0,01$). Contudo, os portadores do alelo 27Gln do GTCombinado apresentaram maior redução de MG ($p<0,01$), %MG ($p<0,01$) e FC_{MAX} ($p=0,05$), bem como aumento de MLG ($p=0,05$), QUICKI ($p<0,01$) e VO_2 max relativo à MLG ($p<0,01$). Entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado observou-se maior redução de HOMA-IR ($p<0,01$) e zona de FATMAX ($p=0,02$), além de aumento de FATMAX ($p<0,01$). Por fim, identificou-se aumento de PAD ($p=0,01$) entre os portadores do alelo 27Glu do GControle. **Conclusão Estudo 2:** os portadores do alelo 27Gln no GTAContínuo se beneficiaram com a redução de parâmetros de adiposidade, além de aumento de HDL-c e VO_2 max absoluto e redução de massa gorda e FC_{MAX} , e, no GTCombinado obtiveram aumento de MLG, QUICKI e VO_2 max relativo à MLG. Contudo, entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado observou-se maior redução de HOMA-IR e zona de FATMAX, além de aumento de FATMAX. Por fim, identificou-se aumento de PAD entre os portadores do alelo 27Glu do GControle. **Resultados Estudo 3:** A frequência alélica do 64Arg foi de 16,46% ($p=0,67$). Os adolescentes portadores do polimorfismo (alelo 64Arg) apresentaram maiores médias CT ($p<0,01$), LDL-c ($p<0,01$) e FC_{REP} ($p=0,04$) em comparação aos não portadores do polimorfismo (alelo 64Trp). Após 12 semanas, observou-se interação grupo x tempo apenas do alelo 64Trp e o GTAContínuo na redução do IMC-z ($p=0,01$). O efeito tempo indicou que houve reduções de IMC-z, CA, MG, %MG, nos grupos GTAContínuo e GCombinado, independente da presença ou ausência do polimorfismo. Notou-se também aumento do HDL-c, VO_2 max e FATMAX (GTAContínuo > GTCombinado), bem como diminuição de HOMA-IR e aumento de QUICKI (GTCombinado > GTAContínuo) em ambos os genótipos. Além disso, no GTAContínuo os portadores alelo 64Arg apresentaram redução significativa de FC_{REP} ($p=0,00$) e no GTCombinado os portadores alelo 64Trp apresentaram redução significativa de insulina ($p=0,01$). **Conclusão Estudo 3:** os protocolos de intervenção proporcionaram resultados sobre as variáveis cardiometabólicas e FATMAX, independente do polimorfismo Trp64Arg, contudo houve interação entre o alelo 64Trp e o GTAContínuo apenas para o IMC-z. **Considerações Finais:** exercício físico demonstrou ser fator essencial na promoção de importantes adaptações biológicas com relevantes implicações para prevenir o risco de desenvolvimento ou progressão da obesidade e suas doenças relacionadas em ambos os sexos. Observou-se interação entre portadores e não portadores do polimorfismo Gln27Glu em ambos os protocolos de treinamento, com destaque para os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado que apresentaram maiores reduções resistência insulínica e aumento de FATMAX. Em relação ao polimorfismo Trp64Arg, ambos os protocolos de treinamento promoveram reduções de composição corporal, melhora de parâmetros cardiometabólicos e oxidação máxima de gorduras, independentemente da presença ou ausência do polimorfismo.

Palavras-chave: lipólise, polimorfismo genético, exercícios físicos, perfil cardiometabólico, adolescentes.

ABSTRACT

The main objective of this thesis was to analyze the effect of training with physical exercises on the maximum fat oxidation (FATMAX) and the cardiometabolic profile in overweight adolescents, as well as to investigate the influence of genetic polymorphisms in the *ADRB2* and *ADRB3* genes. For this, three different studies were conducted, and in **Study 1** the objective was to compare the influence of two training protocols with physical exercises on the maximum fat oxidation and the cardiometabolic profile in overweight adolescents. In **Study 2** we investigated the same variables as in the first study, plus analysis of possible genetic interactions with the Gln27Glu polymorphism of the *ADRB2* gene and in **Study 3** with the Trp64Arg of the *ADRB3* gene. The total sample consisted of 203 overweight adolescents, of both sexes, aged between 10 and 17 years. The evaluations were carried out in the initial phase and after 12 weeks of the intervention programs. The adolescents underwent clinical analyzes, which measured height, body mass, waist circumference (WC), pubertal stage, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure. Body mass index (BMI) and BMI-Z score were calculated. Basal insulin (INS), basal glycemia (GLI), total cholesterol (CT), high-density lipoprotein (HDL-c), lipoprotein levels were measured. low density (LDL-c), total lipids (LT) and triglycerides (TG). Body composition was obtained by bioelectrical impedance (BIA). The physical fitness tests were composed by the cardiorespiratory evaluation performed by means of an incremental test on a treadmill and by the maximum strength test (1RM). From the maximum direct oxygen consumption value (VO_2max), the cardiorespiratory profile was classified and the FATMAX was calculated. In the second and third studies, genetic evaluations were added, in which the genotyping of the polymorphisms was performed by the PCR method with Taqman. The sample was stratified into two intervention groups with different protocols and a control group without exercises (GControle). The group of continuous aerobic training (Continuous GTAC) was composed of 90 min sessions of aerobic exercise (45 min of indoor cycling and 45 min of walking) plus 20 min of stretching, totaling 110 minutes. The combined training group (combined GTC) consisted of 10 minutes of warm-up, 6 resistance exercises (3 series; 6-10 rep; 30 minutes), followed by 30 min of aerobic exercises (walking / running), totaling 70 min / session. The weekly frequency of the intervention groups was three times, over a period of 12 weeks, while the intensity of the aerobic exercises in the protocols was progressive from 35 to 85% of VO_2max or $FC_{RESERVA}$. Student's T test or the U - Mann Whitney test was used to compare adolescents according to sex and analysis of variance (ANOVA) to assess the effects of time and the group x time interaction. For the main variables that had a significant effect on the training group after 12 weeks, a paired t-test was performed and Cohen's d was calculated. The level of significance adopted was $p \leq 0.05$. **Results Study 1:** Results Study 1: when dividing the sample according to sex, the boys were taller ($p < 0.01$), MLG ($p < 0.01$), % MLG ($p < 0.01$), QUICKI ($p < 0.01$), absolute VO_2max ($p < 0.01$) and FATMAX ($p < 0.01$), while girls had higher RCEst ($p < 0.01$), % MG ($p < 0.01$) and TG ($p = 0.04$). After 12 weeks, among girls, the interaction factor group x time indicated in the GTACContinuous greater decrease in CM ($p < 0.01$), BMI ($p < 0.01$), BMI-z ($p < 0.01$), and , increase in HDL-c ($p < 0.01$), absolute VO_2max ($p < 0.02$), VO_2max relative to MLG ($p < 0.01$) and FATMAX ($p < 0.04$). In addition, in the combined GTC there was a greater decrease in MG ($p < 0.01$) and % MG ($p < 0.01$), and a more significant increase in MLG ($p < 0.01$) and QUICKI ($p < 0.01$). Among boys, a greater decrease in CM ($p = 0.01$), BMI ($p = 0.01$), BMI-z ($p = 0.01$), WC ($p = 0.01$) and RCEst ($p = 0.01$), as well as an increase in FATMAX ($p = 0.01$), while in Combined GTC there was a greater decrease in MG ($p = 0.01$), % MG ($p = 0.03$) and HOMA -IR ($p = 0.01$), and, increase more than QUICKI ($p = 0.01$). Finally, in GControle there was an increase in DBP ($p = 0.01$). **Conclusion Study 1:** both intervention protocols resulted in improvements in health parameters among adolescents, however the continuous TAC was more efficient in increasing the maximum fat oxidation and the combined TC provided a more effective decrease in fat mass and an increase in insulin sensitivity in adolescents overweight, of both

sexes. **Results Study 2:** the frequency of the 27Glu allele was 24.68% ($p = 0.13$). The carriers of the 27Gln allele had lower averages of RCEst ($p = 0.03$) and TC ($p = 0.03$), as well as higher rates of FATMAX ($p = 0.02$) when compared to those of the 27Glu allele. After 12 weeks, the carriers of the 27Gln allele of the continuous GTAC obtained a greater reduction in MC ($p < 0.01$), BMI ($p < 0.01$), BMI-z ($p < 0.01$), AC ($p < 0.01$) and RCEst ($p < 0.01$), in addition to an increase in HDL-c ($p < 0.01$) and absolute $VO_2\text{max}$ ($p = 0.01$). However, carriers of the 27Gln allele of the combined GTC showed a greater reduction in MG ($p < 0.01$), % MG ($p < 0.01$) and FC_{MAX} ($p = 0.05$), as well as an increase in MLG ($p = 0.05$), QUICKI ($p < 0.01$) and $VO_2\text{max}$ relative to MLG ($p < 0.01$). Among the carriers of the combined GTC 27Glu allele, a greater reduction in HOMA-IR ($p < 0.01$) and FATMAX zone ($p = 0.02$) was observed, in addition to an increase in FATMAX ($p < 0.01$). Finally, an increase in PAD ($p = 0.01$) was identified among the carriers of the GControle 27Glu allele. **Conclusion Study 2:** the carriers of the 27Gln allele in the continuous GTAC benefited from the reduction of adiposity parameters, in addition to an increase in HDL-c and absolute $VO_2\text{max}$ and a reduction in fat mass and FC_{MAX} , and in the combined GTC they obtained an increase in MLG, QUICKI and $VO_2\text{max}$ relative to MLG. However, among carriers of the combined GTC 27Glu allele, a greater reduction in HOMA-IR and the FATMAX zone was observed, in addition to an increase in FATMAX. Finally, an increase in PAD was identified among the carriers of the 27Glu allele of GControle. **Results Study 3:** The 64Arg allele frequency was 16.46% ($p = 0.67$). Adolescents with polymorphism (64Arg allele) had higher mean CT ($p < 0.01$), LDL-c ($p < 0.01$) and FC_{REP} ($p = 0.04$) compared to those without polymorphism (64Trp allele). After 12 weeks, group x time interaction was observed only for the 64Trp allele and the continuous GTAC in the reduction of the BMI-z ($p = 0.01$). The time effect indicated that there were reductions in BMI-z, CA, MG, % MG, in the GTACContinuous and Combined GC groups, regardless of the presence or absence of the polymorphism. There was also an increase in HDL-c, $VO_2\text{max}$ and FATMAX (GTACContinuous > Combined GTC), as well as a decrease in HOMA-IR and an increase in QUICKI (Combined GTC > Continuous GTAC) in both genotypes. In addition, in the continuous GTAC, the 64Arg allele carriers showed a significant reduction in FC_{REP} ($p = 0.00$) and in the combined GTC, the 64Trp allele carriers showed a significant reduction in insulin ($p = 0.01$). **Conclusion Study 3:** the intervention protocols provided results on the cardiometabolic and FATMAX variables, regardless of the Trp64Arg polymorphism, however there was an interaction between the 64Trp allele and the continuous GTAC only for the BMI-z. **Final Considerations:** physical exercise proved to be an essential factor in the promotion of important biological adaptations with relevant implications for preventing the risk of the development or progression of obesity and its related diseases in both sexes. There was an interaction between carriers and non-carriers of the Gln27Glu polymorphism in both training protocols, with emphasis on the carriers of the combined GTC 27Glu allele that showed greater reductions in insulin resistance and increased FATMAX. Regarding the Trp64Arg polymorphism, both training protocols promoted reductions in body composition, improved cardiometabolic parameters and maximum fat oxidation, regardless of the presence or absence of the polymorphism.

Keywords: lipolysis, exercise, genetic polymorphism, cardiometabolic profile, adolescents.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1	– DETALHAMENTO DA ESTRUTURA DA TESE.....	33
FIGURA 2.1	– REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA TAXA DE OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS (FATMAX) E ZONA DE FATMAX..	36
FIGURA 2.2	– REPRESENTAÇÃO DA ESTUTURA DAS PROTEÍNAS DO RECEPTOR B2-ADRENÉRGICO (<i>ADRB2</i>) E RECEPTOR B3-ADRENÉRGICO (<i>ADRB3</i>).....	42
FIGURA 2.3	– MODELO ESQUEMÁTICO DA TRANSDUÇÃO DO SINAL DO RECEPTOR DA CATECOLAMINA EM CÉLULAS DE GORDURA HUMANA	43
FIGURA 3.1	– DESENHO EXPERIMENTAL DO ESTUDO 1.....	65
FIGURA 3.2	– FLUXOGRAMA FINAL DO ESTUDO 1.....	75
FIGURA 4.1	– DESENHO EXPERIMENTAL DO ESTUDO 2.....	119
FIGURA 4.2	– FLUXOGRAMA FINAL DO ESTUDO 2.....	123
FIGURA 5.1	– FLUXOGRAMA FINAL DO ESTUDO 3.....	159

LISTA DE QUADROS

QUADRO 3.1 – DETALHAMENTO DO TREINAMENTO AERÓBIO CONTÍNUO.....	72
QUADRO 3.2 – DETALHAMENTO DO TREINAMENTO COMBINADO.....	73
QUADRO 4.1 – CLASSIFICAÇÃO GENOTÍPICA ENTRE INDIVÍDUOS COM E SEM A PRESENÇA DO POLIMORFISMO Gln27Glu DO GENE <i>ADRB2</i>	121
QUADRO 5.1 – CLASSIFICAÇÃO GENOTÍPICA ENTRE INDIVÍDUOS COM E SEM A PRESENÇA DO POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE <i>ADRB3</i>	157

LISTA DE TABELAS

TABELA 3.1	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DE ACORDO COM O SEXO DA AMOSTRA.....	76
TABELA 3.2	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DE ACORDO COM O SEXO DA AMOSTRA.....	77
TABELA 3.3	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DE ACORDO COM O SEXO DA AMOSTRA.....	78
TABELA 3.4	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE.....	79
TABELA 3.5	- CARACTERÍSTICAS DO GASTO CALÓRICO DE ACORDO COM CADA TIPO DE INTERVENÇÃO (GTAContínuo X GTCombinado).....	80
TABELA 3.6	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DOS ADOLESCENTES DO SEXO FEMININO.....	82
TABELA 3.7	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DOS ADOLESCENTES DO SEXO FEMININO.....	84
TABELA 3.8	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DOS ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO.....	90

TABELA 3.9	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DOS ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO.....	92
TABELA 4.1	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu DO GENE <i>ADRB2</i>	125
TABELA 4.2	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu DO GENE <i>ADRB2</i>	126
TABELA 4.3	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE.....	127
TABELA 4.4	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27GLN) OU PRESENÇA (27GLU) DO POLIMORFISMO GLN27GLU E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE.....	128
TABELA 4.5	- CARACTERÍSTICAS DO GASTO CALÓRICO DE ACORDO COM A AUSÊNCIA OU PRESENÇA DO POLIMORFISMO Gln27Glu.....	129
TABELA 4.6	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu PARA O EFEITO TEMPO.....	130

TABELA 4.7	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu PARA O EFEITO TEMPO.....	132
TABELA 4.8	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu PARA O EFEITO GRUPO X TEMPO.....	135
TABELA 4.9	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu PARA O EFEITO GRUPO X TEMPO.....	137
TABELA 5.1	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE <i>ADRB3</i>	161
TABELA 5.2	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE <i>ADRB3</i>	162
TABELA 5.3	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE.....	163

TABELA 5.4	- VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE.....	164
TABELA 5.5	- CARACTERÍSTICAS DO GASTO CALÓRICO DE ACORDO COM A AUSÊNCIA OU PRESENÇA DO POLIMORFISMO Trp64Arg.....	165
TABELA 5.6	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg PARA O EFEITO TEMPO.....	166
TABELA 5.7	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg PARA O EFEITO TEMPO.....	168
TABELA 5.8	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg PARA O EFEITO TEMPO.....	170
TABELA 5.9	- VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg PARA O EFEITO TEMPO.....	172

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 3.1	– CA, RCEst, %MG E MLG PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO FEMININO.....	86
GRÁFICO 3.2	– INSULINA, HOMA-IR, QUICKI e HDL-C PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO FEMININO.....	87
GRÁFICO 3.3	– FC _{REP} , VO ₂ max ABSOLUTO, VO ₂ max RELATIVO À MASSA LIVRE DE GORDURA E FATMAX PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO FEMININO.....	88
GRÁFICO 3.4	– CA, RCEst, PAS E PAD PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO MASCULINO.....	94
GRÁFICO 3.5	– MG, HOMA-IR e QUICKI PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO MASCULINO.....	95
GRÁFICO 3.6	– FC _{REP} , VO ₂ max ABSOLUTO E FATMAX PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO MASCULINO.....	96
GRÁFICO 4.1	– VARIAÇÃO (Δ) E DP DE RCEst, MG, MLG E PAD PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE E ESTRATIFICADA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu.....	139
GRÁFICO 4.2	– VARIAÇÃO (Δ) E DP DE HOMA-IR, QUICKI E HDL-c PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE E ESTRATIFICADA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu.....	140
GRÁFICO 4.3	– VARIAÇÃO (Δ) E DP DE FC _{REP} , VO ₂ max ABSOLUTO E VO ₂ max RELATIVO À MASSA CORPORAL PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE E ESTRATIFICADA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu.....	141

GRÁFICO 4.4	– VARIAÇÃO (Δ) E DP DE FC_{REP} , VO_{2max} ABSOLUTO E VO_{2max} RELATIVO À MASSA CORPORAL PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE E ESTRATIFICADA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu.....	142
GRÁFICO 5.1	– VARIAÇÃO (Δ) E ES DE IMC-z, CA E RCEst PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE.....	174
GRÁFICO 5.2	– VARIAÇÃO (Δ) E ES DE MG, %MG E INSULINA PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE.....	175
GRÁFICO 5.3	– VARIAÇÃO (Δ) E ES DE HOMA-IR, QUICKI E HDL-c PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE.....	176
GRÁFICO 5.4	– VARIAÇÃO (Δ) E ES DE FC_{REP} , VO_{2max} ABSOLUTO, VO_{2max} RELATIVO À MLG E FATMAX PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE.....	177

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADR	- receptores adrenérgicos ou adrenoreceptores
ADRB2	- receptor adrenérgico β 2 ou receptor β 2-adrenérgico
ADRB3	- receptor adrenérgico β 3 ou receptor β 3-adrenérgico
CA	- circunferência abdominal
cm	- centímetros
CT	- colesterol total
DP	- desvio padrão
DM2	- <i>Diabetes mellitus tipo 2</i>
FATMAX	- taxa de oxidação máxima de gorduras
FC_{FATMAX}	- frequência cardíaca no ponto da FATMAX
FC_{MAX}	- frequência cardíaca máxima
FC_{REP}	- frequência cardíaca de repouso
FC_{RESERVA}	- frequência cardíaca de reserva
HC	- Hospital de Clínicas
HDL-c	- <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>
HOMA-IR	- <i>homeostasis metabolic assessment-insulin resistance</i>
IMC	- índice de massa corporal
IMC-z	- índice de massa corporal escore-z
kg	- quilos
LDL-c	- <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>
mg	- miligramas
min	- minutos
ml	- mililitros
MLG	- massa livre de gordura
ml.(kg.min)⁻¹	- mililitros divididos pelo por quilos vezes minutos
mmHg	- milímetros de mercúrio
n	- tamanho da amostra
PAS	- pressão arterial sistólica
PAD	- pressão arterial diastólica
%MG	- percentual de massa gordura
QUICKI	- <i>quantitative insulin sensitivity check index</i>
R	- quociente de troca respiratória
R_{FATMAX}	- valor de R em que ocorreu a FATMAX
SNP	- <i>single nucleotid polymorphism</i>
TG	- triacilglicerol
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VO₂max	- consumo máximo de oxigênio
VO₂max / MLG	- consumo máximo de oxigênio dividido pela MLG
Zona de FATMAX	- intensidade do exercício em que ocorre a FATMAX

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 OBJETIVOS.....	29
1.1.1 Objetivo Geral.....	29
1.1.2 Objetivos Específicos.....	29
1.2 HIPÓTESES.....	30
1.3 ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO DA TESE DE DOUTORADO.....	30
2 REVISÃO DE LITERATURA	34
2.1 OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E PERFIL CARDIOMETABÓLICO.....	35
2.2 POLIMORFISMOS GENÉTICOS.....	40
2.2.1 Receptor β 2-adrenérgico e oxidação máxima de gorduras.....	43
2.2.2 Receptor β 3-adrenérgico e oxidação máxima de gorduras.....	46
2.3 ESTILO DE VIDA E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS.....	51
2.4 EXERCÍCIOS FÍSICOS COMO TERAPÊUTICA.....	53
2.4.1 Efeitos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico.....	54
2.4.2 Interação entre exercícios físicos e polimorfismos dos receptores β adrenérgicos.....	57
3 ESTUDO 1: INFLUÊNCIA DE DOIS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIOS SOBRE A OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E PERFIL CARDIOMETABÓLICO EM ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO...	60
3.1 INTRODUÇÃO.....	60
3.2 OBJETIVO.....	62
3.2.1 Objetivo Geral.....	62
3.3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	63
3.3.1 Caracterização do Estudo.....	63
3.3.2 Participantes.....	63
3.3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	64
3.3.4 Avaliação Clínica.....	65
3.3.5 Avaliações Antropométricas e da Composição Corporal.....	66
3.3.6 Exames Laboratoriais.....	67
3.3.7 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória.....	68
3.3.8 Teste de Força Máxima.....	69
3.3.9 Análise de Oxidação Máxima de Gorduras.....	70
3.3.10 Orientação Nutricional.....	71
3.3.11 Programa de Treinamento com Exercícios Físicos.....	71
3.3.11.1 Treinamento Aeróbio Contínuo.....	72
3.3.11.2 Treinamento Combinado.....	72
3.3.12 Análise Estatística.....	74
3.4 RESULTADOS.....	74
3.5 DISCUSSÃO.....	97

3.6 CONCLUSÕES.....	104
3.7 REFERÊNCIAS.....	105
4 ESTUDO 2: INTERAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIOS E O POLIMORFISMO Gln27Glu DO GENE ADRB2 SOBRE A OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E O PERFIL CARDIOMETABÓLICO EM ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO.....	116
4.1 INTRODUÇÃO.....	116
4.2 OBJETIVO.....	118
4.2.1 Objetivo Geral.....	118
4.3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	118
4.3.1 Caracterização do Estudo.....	118
4.3.2 Participantes.....	118
4.3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	118
4.3.4 Avaliação Clínica.....	119
4.3.5 Avaliações Antropométricas e da Composição Corporal.....	119
4.3.6 Exames Laboratoriais.....	120
4.3.7 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória.....	120
4.3.8 Teste de Força Máxima.....	120
4.3.9 Análise de Oxidação Máxima de Gorduras.....	120
4.3.10 Orientação Nutricional.....	120
4.3.11 Programa de Treinamento com Exercícios Físicos.....	120
4.3.12 Genotipagem.....	121
4.3.13 Análise Estatística.....	121
4.4 RESULTADOS.....	123
4.5 DISCUSSÃO.....	143
4.6 CONCLUSÕES.....	147
4.7 REFERÊNCIAS.....	148
5 ESTUDO 3: ANÁLISE DA INTER-RELAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE ADRB3 E DOIS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIOS SOBRE A OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E PERFIL CARDIOMETABÓLICO EM ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO.....	153
5.1 INTRODUÇÃO.....	153
5.2 OBJETIVO.....	155
5.2.1 Objetivo Geral.....	155
5.3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	155
5.3.1 Caracterização do Estudo.....	155
5.3.2 Participantes.....	155
5.3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	155
5.3.4 Avaliação Clínica.....	156
5.3.5 Avaliações Antropométricas e da Composição Corporal.....	156
5.3.6 Exames Laboratoriais.....	156

5.3.7 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória.....	156
5.3.8 Teste de Força Máxima.....	156
5.3.9 Análise de Oxidação Máxima de Gorduras.....	156
3.3.10 Orientação Nutricional.....	157
5.3.11 Programa de Treinamento com Exercícios Físicos.....	157
5.3.12 Genotipagem.....	157
5.3.13 Análise Estatística.....	157
5.4 RESULTADOS.....	158
5.5 DISCUSSÃO.....	178
5.6 CONCLUSÕES.....	182
5.7 REFERÊNCIAS.....	183
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	188
REFERÊNCIAS GERAIS.....	190
APÊNDICES.....	219
ANEXOS.....	227

1 INTRODUÇÃO

O excesso de peso possui etiologia multifatorial e progressiva, na qual os indivíduos podem apresentar dificuldades em reduzir o peso corporal, em função do desenvolvimento de fatores biológicos adaptativos à manutenção e redução da gordura corporal (COSTA *et al.*, 2019; WHOOTEN, KEREM & STANLEY, 2019). Neste contexto, o estilo de vida pode ser preponderante na manutenção do excesso de peso e suas consequências, reforçando a chamada tendência secular do comportamento sedentário (YANG *et al.*, 2019), principalmente na população infanto-juvenil (BRAND *et al.*, 2021; BÖRNHORST *et al.*, 2020). Portanto, as recomendações terapêuticas são as mudanças no estilo de vida mais ativo com a prescrição de exercícios físicos (ACSM, 2018), porém as respostas terapêuticas são limitadas e os mecanismos fisiológicos envolvidos precisam ser mais bem esclarecidos, principalmente a combinação da prática de exercícios físicos e a influência dos fatores genéticos nas respostas cardiometabólicas.

Destaca-se que, os fatores de risco para doenças cardiometabólicas têm início nas fases precoces da vida e o aparecimento de tais enfermidades é influenciado pelo estilo de vida e hábitos pessoais (SANTOS *et al.*, 2019; BARROSO *et al.*; 2017; OMS, 2017). Além disso, vários estudos demonstraram as associações entre aptidão física, gordura e fatores de risco cardiovasculares da infância (BRAND *et al.*, 2021; BATISTA *et al.*, 2020; RONQUE *et al.*, 2018; FOBIAN, ELLIOTT & LOUIE, 2018; LEITE *et al.*, 2009a) à idade adulta (MONTES-DE-OCA-GARCÍA *et al.*, 2021; REBOLLO-RAMOS *et al.*, 2019; TIKKANEN, GUSTAFSSON & INGELSSON, 2018). Dentre os fatores de risco cardiovasculares identificados em crianças e adolescentes o excesso de peso é o descrito com maior frequência, o qual é fator de risco para obesidade adulta, morbimortalidade por doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (BARBOSA *et al.*, 2019; FLEMING *et al.*, 2014). Ademais, adolescentes com excesso de peso estão mais propensos à hipertensão arterial (TOZO *et al.* 2020; MOSER *et al.*, 2013), dislipidemias (BITEW *et al.*, 2020; LEITE *et al.*, 2009b), síndrome metabólica (BÖRNHORST *et al.*, 2020; LEITE *et al.*, 2009c), diabetes tipo 2 (SÁ FERREIRA *et al.*, 2020), depressão, baixa autoestima, baixo desempenho acadêmico e baixa qualidade de vida (WHOOTEN, KEREM & STANLEY, 2019; BARBOSA *et al.*, 2019).

Assim, o tempo despendido com comportamento sedentário, como as horas gastas em frente à televisão, computador e ao videogame, bem como os hábitos alimentares impróprios para a saúde, inatividade física, características sociodemográficas e até mesmo o excesso de peso dos pais (SCHAAN *et al.*, 2019; BENEDET *et al.*, 2013), são fatores determinantes para a prevalência de fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes (FOBIAN, ELLIOTT & LOUIE, 2018). O acúmulo de massa de gordura, causado por balanço calórico positivo, é considerado uma doença crônica não-transmissível, sendo um dos problemas mais sérios e desafiadores para a saúde pública global (COSTA *et al.*, 2019; OMS, 2018; BARROSO *et al.*; 2017), de modo que seja possível a identificação do delineamento da etiologia biológica da obesidade e estratégias de prevenção do excesso de peso na infância e adolescência resultem em modelos eficazes.

Nesta conjuntura, a avaliação precoce e o desenvolvimento de intervenções preventivas que identifiquem o risco de crianças e adolescentes desenvolverem doenças cardiovasculares minimizariam a evolução de fatores de risco na idade adulta (BRAND *et al.*, 2018; BUGGE *et al.*, 2013). Assim, a aptidão cardiorrespiratória, representada pela captação máxima de oxigênio (VO_2max), é considerada um dos preditores mais importantes de risco cardiovascular e é avaliada pelo estresse fisiológico durante teste de esforço máximo, sendo que seus elevados níveis têm sido associados ao menor risco de doenças cardiovasculares tanto em adultos (AMARO-GAHETE *et al.*, 2019; SWAINSON, INGLE & CARROLL, 2019), quanto em crianças e adolescentes (MONTES-DE-OCA-GARCÍA *et al.*, 2020; BRAND *et al.*, 2020; WHOOTEN, KEREM & STANLEY, 2019; BARBOSA *et al.*, 2019; RODRIGUES *et al.*, 2007). Porém, estudo recente Montes-De-Oca-García *et al.* (2020) sugere que além da aptidão cardiorrespiratória, a oxidação máxima de gorduras está associada aos fatores de risco cardiovasculares, independentemente da idade e sexo.

O teste para mensurar a taxa de oxidação máxima de gorduras (FATMAX) também pode ser um método seguro e prático de avaliar a aptidão cardiometabólica em condições submáximas e se apresenta como ferramenta alternativa, não apenas para a previsão de risco cardiometabólico, mas também para medir a flexibilidade metabólica, o que explica a resistência à insulina e os mecanismos que regem a seleção de combustível durante o exercício (AMARO-GAHETE *et al.*, 2019; ACHTEN, GLEESON & JEUKENDRUP, 2002). Geralmente, as taxas mais elevadas

de FATMAX podem ser encontradas em intensidades de exercício baixas a moderadas (ou seja, variam entre 33% e 65% do VO₂max). Contudo, a taxa de FATMAX também demonstrou estar relacionada a alguns fatores individuais de risco cardiometabólico, como resistência à insulina, obesidade, triglicerídeos plasmáticos e peso corporal (CANCINO-RAMÍREZ *et al.*, 2018; ROBINSON *et al.*, 2015).

Além disso, o estudo de Hall, Guyenet & Leibel (2018) concluiu que a obesidade é um distúrbio etiologicamente mais heterogêneo que inclui combinações de fatores genéticos, metabólicos, hormonais, psicológicos, comportamentais, ambientais, econômicos e sociais. Enquanto mudanças relacionadas ao equilíbrio energético individual ou familiar na dieta e atividade física são as ferramentas atuais de primeira escolha para o tratamento da obesidade, a prevenção da obesidade requer a identificação dos principais fatores de influência e sua alteração (BARANOWSKI, MOTIL & MORENO, 2019).

Portanto, embora a os índices de adiposidade humana possam envolver a simples diferença entre consumo e gasto de energia no organismo humano, muitos fatores influenciam o balanço energético e os processos metabólicos que ocorrem no indivíduo. Inicialmente, Neel (1962) lançou a hipótese do “genótipo poupador”, na qual sugeria que determinadas populações apresentavam maior propensão à resistência insulínica decorrentes do efeito da seleção natural nas populações ancestrais. Assim, a seleção de genótipos que favoreceram o baixo metabolismo poderia ser adaptativa e benéfica para indivíduos expostos aos ambientes com escassez alimentar, tendo ocorrido a transmissão do caráter para as gerações seguintes.

Contudo, no contexto em que foram selecionadas, estas mutações não promoviam resistência à insulina, mas sim menor metabolismo e maior chance de sobrevivência em períodos de escassez alimentar, e, portanto, o fenótipo de resistência à insulina (patológica) surgiu com a mudança alimentar. Dessa forma, vários hormônios complexos (por exemplo, insulina, grelina, leptina) são produzidos em resposta a diferentes aspectos da ingestão de alimentos e interagem com outros hormônios circulantes, que são interpretados no cérebro e, por sua vez, influenciam a ingestão de alimentos (NERENBERG *et al.*, 2018). O tecido adiposo é fonte desses hormônios circulantes e variantes genéticas encontradas em indivíduos, provavelmente influenciam o risco de obesidade, afetando os processos comportamentais e metabólicos (BARANOWSKI, MOTIL & MORENO, 2019), bem

como a resposta terapêutica para a redução ou manutenção do excesso de peso (WHOOTEN, KEREM & STANLEY, 2019).

Os fatores genéticos desempenham papel importante na manutenção do peso e na resposta terapêutica de diferentes protocolos, uma vez que existem genes envolvidos na regulação do gasto energético, do apetite, do metabolismo lipídico e diferenciação celular, o que pode minimizar a capacidade de prevenir a obesidade, tanto em adultos (CAMPS, *et al.*, 2019; ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; DERAM & VILLARES, 2009; MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002), quanto em adolescentes (MILANO-GAI *et al.*, 2018; LEITE *et al.*, 2018; JESUS *et al.*, 2016).

As alterações no DNA podem levar a modificações na produção dos aminoácidos correspondentes, e por consequência, à alteração da proteína (SARPESHKAR & BENTLEY, 2010). Os receptores adrenérgicos (ADR) têm papel importante na regulação do sistema cardiovascular e do miocárdio, que contém tanto receptores alfa quanto beta, e, vários polimorfismos dos receptores ADR (α_2 , β_1 e β_2) e os seus genótipos específicos foram associados com incidência e severidade clínica de insuficiência cardíaca, obesidade, resistência insulínica e *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) em estágio inicial (CAMPS, *et al.*, 2019; MILANO-GAI *et al.*, 2018; LEITE *et al.*, 2018; JESUS *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2010).

Portanto, as adaptações metabólicas induzidas pelo exercício e gasto calórico, associadas aos fatores genéticos podem proporcionar a visão mais aprofundada da herdabilidade e suscetibilidade dos indivíduos às variações da manutenção do peso e aos mecanismos subjacentes (BARANOWSKI, MOTIL & MORENO, 2019; JESUS *et al.*, 2018). Assim, vários estudos têm sugerido que as taxas de FATMAX e as variáveis do perfil cardiometabólico podem sofrer alterações dos polimorfismos presentes nas células receptoras adrenérgicas *ADRB2* e *ADRB3*, os quais têm sido associados à obesidade em pacientes sedentários, bem como sugerem contrabalançar o efeito da atividade física para aumentar os indicadores de adiposidade em adultos (ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; BURGUETE-GARCÍA *et al.*, 2014; IEMITSU *et al.*, 2014; PODOLSKY *et al.*, 2007; MOORE *et al.*, 2001; MEIRHAEGHE *et al.*, 2000; MEIRHAEGHE *et al.*, 1999; LARGE *et al.*, 1997) e adolescentes (JESUS *et al.*, 2019; MILANO-GAI *et al.*, 2018; LEITE *et al.*, 2018), bem como influenciar nas taxas de FATMAX tanto em adultos (MORITA, TANIGUCHI & SAKAUE, 2009; MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002) quanto em adolescentes (JESUS *et al.*, 2018).

Elevadas proporções de indivíduos com sobrepeso apresentam baixa taxa metabólica, baixas taxas de oxidação de gorduras, atividade nervosa simpática prejudicada e inflexibilidade metabólica (AMARO-GAHETE *et al.*, 2019; GALGANI & RAVUSSIN, 2008). Desta forma, o exercício físico regular tem sido indicado como uma das principais estratégias na prevenção e tratamento do excesso de peso, bem como fator protetor contra a ocorrência e progressão de doenças cardíacas (SILVA *et al.*, 2020; SCHURT, LIBERALI & NAVARRO, 2016). Além disso, a promoção de comportamentos saudáveis associados à prática de exercícios físicos na juventude é sugerida como método importante para impedir o declínio da atividade física regular que ocorre na transição para a idade adulta, visto que melhora o perfil lipídico, reduz a pressão sanguínea e a incidência de *Diabetes mellitus* (CARLIN *et al.*, 2018; QUADROS *et al.*, 2016).

Existem diversas intervenções com exercício físico propostas na literatura. Dentre estas existe o treinamento aeróbio contínuo (TAContínuo), que possui moderada intensidade é o exercício mais recomendado aos indivíduos com excesso de peso, pois resulta em inúmeros benefícios, como auxiliar na diminuição da gordura corporal e no aumento da aptidão cardiorrespiratória (MENEZES JÚNIOR *et al.*, 2020; VIANA *et al.*, 2019; KEATING *et al.*, 2017; LEITE *et al.*, 2010; LEITE *et al.*, 2009c). Por outro lado, existe o treinamento combinado (TCombinado), atualmente indicado como estratégia para melhorar os fatores de risco cardiometabólicos, pois tem a capacidade de combinar os benefícios dos exercícios aeróbios com os exercícios resistidos (ACSM, 2018; MENEZES JÚNIOR *et al.*, 2017), além de parecer ser eficaz no aumento da massa magra (BHARATH *et al.*, 2018; LOPES *et al.*, 2016; BENSON, TORODE & SINGH, 2008), melhora da sensibilidade à insulina (BHARATH *et al.*, 2018) e rigidez arterial (WONG *et al.*, 2018). Porém, tanto os processos metabólicos normais que influenciam na oxidação máxima de gordura e nas variáveis do perfil cardiometabólico, quanto às alterações da funcionalidade e da quantidade de receptores adrenérgicos expressos, podem permear as diferenças individuais de gasto energético em resposta às atividades físicas.

Apesar da complexidade desses processos, estudos vêm procurando identificar a pequena parcela que pode ser atribuída às variantes alélicas de genes, cujos produtos participam dessas vias (LOOS, 2012). Assim, é importante analisar se fatores genéticos podem influenciar nas respostas aos exercícios físicos, principalmente no que se refere à mobilização da FATMAX e à intensidade em que

ela ocorre em adolescentes, bem como nas possíveis associações em diferentes protocolos de treinamento.

Portanto, observam-se lacunas científicas quanto à efetividade terapêutica de diferentes protocolos de exercícios para o controle do excesso de peso corporal em adolescentes, bem como se questiona a possibilidade da interferência dos polimorfismos dos receptores β -adrenérgicos nestas respostas, principalmente modificando aspectos relacionados à FATMAX, evitando a redução do peso. Assim, o trabalho pretende analisar o efeito de dois diferentes protocolos de exercícios sobre a FATMAX e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso, bem como identificar possíveis interações com os polimorfismos nos genes *ADRB2* e *ADRB3*.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Analisar o efeito de treinamentos físicos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso, bem como investigar a influência de polimorfismos genéticos nos genes *ADRB2* e *ADRB3*.

1.1.2 Objetivos específicos

Artigo 1

- Comparar a influência de diferentes protocolos de exercícios (TAContínuo *versus* TCombinado) sobre a oxidação máxima de gorduras e perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso, em ambos os sexos.

Artigo 2

- Avaliar o efeito da interação entre o polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* e dois diferentes treinamentos físicos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso.

Artigo 3

- Analisar o efeito da interação entre o polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3* e o efeito de dois diferentes treinamentos físicos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso.

1.2 HIPÓTESES

Artigo 1

H1: O protocolo de treinamento com exercício aeróbio contínuo, quando comparado ao protocolo de treinamento combinado, proporcionará aumento das taxas de oxidação máxima de gorduras e melhora dos parâmetros do perfil cardiometabólico aos adolescentes com excesso de peso.

Artigo 2

H2: Os adolescentes portadores do alelo 27Glu apresentarão menores efeitos nas taxas de oxidação máxima de gorduras e nos parâmetros de perfil cardiometabólico após a intervenção dos protocolos de treinamento com exercício aeróbio contínuo e combinado.

Artigo 3

H3: Os adolescentes portadores do alelo 64Arg apresentarão menores efeitos nas taxas de oxidação máxima de gorduras e nos parâmetros de perfil cardiometabólico após a intervenção dos protocolos de treinamento com exercício aeróbio contínuo e combinado.

1.3 ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO DA TESE DE DOUTORADO

O efeito preventivo dos programas de exercícios físicos pode ser explicado pela capacidade do organismo adaptar a oxidação de substratos à disponibilidade de combustível, a fim de evitar o desenvolvimento excessivo de peso, diabetes, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e risco de mortalidade (RYNDERS *et al.*, 2018). As recomendações de atividade física para a prevenção de excesso de peso e inatividade em crianças e adolescentes sugerem que exercícios aeróbios e de força muscular estão positivamente relacionados aos efeitos benéficos nos

biomarcadores cardiometabólicos de saúde (ACMS, 2009). Além disso, os polimorfismos nos genes dos receptores adrenérgicos (ADRs) têm sido extensivamente estudados para associação com fenótipos relacionados à obesidade, visto que contribuem para variações no gasto energético e na distribuição de gordura corporal (RYUK *et al.*, 2017).

Adicionalmente, estudo conduzido por Horne *et al.*, (2020) sugere que o fornecimento de recomendações personalizadas de estilo de vida com base na genética pode ajudar a encorajar mudanças de comportamento no estilo de vida, especialmente quando a informação genética inclui recomendações de estilo de vida modificáveis. Por isso, a identificação precoce de indivíduos com maior predisposição genética para o desenvolvimento de obesidade é de extrema importância, visto que indivíduos com *background* genético diferente podem responder apresentar respostas distintas ao mesmo programa de intervenção e maior compreensão do potencial da interação gene – fatores extrínsecos pode ajudar na manipulação das variáveis de prescrição de exercícios físicos de uma forma que minimize as consequências metabólicas da obesidade, atenuar a resistência à insulina e reduza o risco de doenças cardiometabólicas (TAN & MITRA, 2020).

Desta maneira, esta tese objetivou avaliar e comparar dois tipos de protocolos de exercícios (TAContínuo *versus* Tcombinado), que são os mais recomendados na terapêutica de indivíduos com obesidade (ACMS, 2018), se eles podem influenciar nas respostas do perfil cardiometabólico e na FATMAX em adolescentes com excesso de peso, verificando qual tipo de exercício pode reduzir o aparecimento de fatores de risco relacionados ao excesso de peso, bem como possibilitar o aumento da utilização de gorduras como substrato energético. Ambos os protocolos seguem as recomendações da ACMS (2018) para terapêutica no combate à obesidade, ou seja, possuíram intensidade moderada, porém o TAContínuo com maior volume aeróbio e o TCombinado com menor volume aeróbio, acrescido de exercícios de resistência muscular, com aumento gradual da intensidade no decorrer do período de intervenção.

Além disso, foi analisado se há possível interação entre a resposta aos exercícios físicos e os polimorfismos genéticos dos receptores β -adrenérgicos (fatores intrínsecos), com o objetivo de identificar a capacidade dos fatores

genéticos influenciarem as respostas de flexibilidade metabólica e perfil cardiometabólico aos programas de exercícios físicos.

Para isso, a tese foi composta de referencial teórico (oxidação máxima de gorduras e perfil cardiometabólico, polimorfismos genéticos, estilo de vida e fatores de risco cardiometabólicos, e, exercícios físicos como terapêutica), estudo original 1 (análise do efeito isolado de dois tipos de exercícios físicos na terapêutica em indivíduos com excesso de peso, sendo o aeróbio o mais tradicional e o combinado mais atual, sobre a oxidação máxima de gorduras e perfil cardiometabólico), estudo original 2 (interação dos exercícios e polimorfismos genéticos do receptor β 2-adrenérgico sobre a oxidação máxima de gorduras e perfil cardiometabólico), estudo original 3 (interação dos exercícios e polimorfismos genéticos do receptor β 3-adrenérgico, sobre a oxidação máxima de gorduras e perfil cardiometabólico), considerações finais e referências (aspectos conclusivos da tese analisada como um todo, bem como as referências utilizadas na introdução e referencial teórico). As seções materiais e métodos, bem como resultados, discussão e referências encontram-se nos respectivos manuscritos científicos. Desta forma, a tese está composta por seis capítulos, conforme detalhamento apresentado no fluxograma da Figura 1.1.

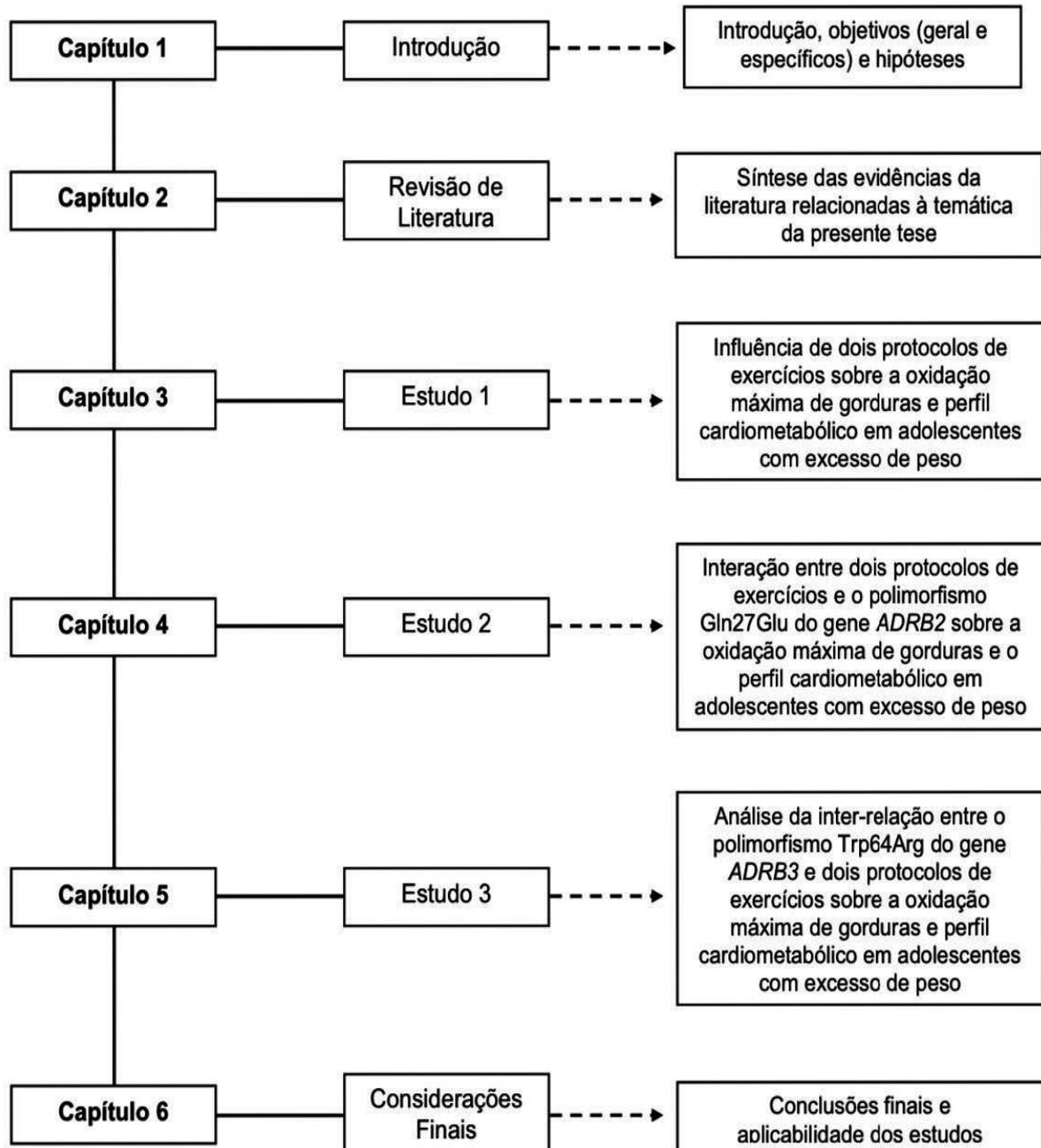


Figura 1.1 Delineamento estrutural da tese.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O excesso de adiposidade corporal é uma característica multifatorial complexa que sofre influência de fatores sociais, comportamentais, fisiológicos, metabólicos e genéticos (ARAUJO *et al.*, 2017; WOODS *et al.*, 2000; OMS, 1998) e seus efeitos causam sérios problemas de saúde pública mundial, com grande prevalência entre crianças e adolescentes (COSTA *et al.*, 2019; BRAND *et al.*, 2018; MARTOS-MORENO & ARGENTE, 2011). Embora o acúmulo excessivo do tecido adiposo derive do aporte calórico e crônico de substratos combustíveis presentes nos alimentos e bebidas (proteínas, hidratos de carbono, lipídios e álcool), em relação ao gasto energético (metabolismo basal, efeito termogênico e atividade física) os fatores genéticos podem contribuir para 20 a 25% da variabilidade interindividual do peso corporal (PIGEYRE *et al.*, 2016; MARQUES-LOPES *et al.*, 2004).

Desta forma, diversos estudos têm avaliado a influência genética e existem centenas de genes relacionados à obesidade (CAMPS, *et al.*, 2019; PEREIRA, RODRIGUES & CORTEZ, 2019; JESUS *et al.*, 2016; HUANG & HU, 2015; SILVEIRA *et al.*, 2007), dentre os quais se destacam os genes dos receptores β -adrenérgicos (*ADRB2* e *ADRB3*), que estão associados à mobilização de lipídios por meio da ativação da lipólise e oxidação máxima de gorduras (ISAYEVA *et al.*, 2018; SZENDREI *et al.*, 2016; JESUS *et al.*, 2016; WALSTON *et al.*, 2003; MATTEVI, ZEMBRZUSKI & HUTZ, 2006) e controle do gasto energético e fatores decorrentes relacionados à perda de peso (SAKAMOTO *et al.*, 2019; LEITE *et al.*, 2018; MILANO-GAI *et al.*, 2018; ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; PEREIRA *et al.*, 2010; DERAM & VILIARES, 2009). Além disso, estudos de metanálise encontraram associações entre os polimorfismos nos receptores β -adrenérgicos e variações de índice de massa corporal (KUROKAWA *et al.*, 2008) e risco de desenvolver DM2 em adultos (RYUK *et al.*, 2017).

Contudo, estudos que analisem a interação entre exercícios físicos e os polimorfismos nos genes *ADRB2/ADRB3* são escassos (LEITE *et al.*, 2018; MILANO-GAI *et al.*, 2018; SZENDREI *et al.*, 2016), principalmente em relação às taxas de FATMAX e às variáveis do perfil cardiometabólico. Desta forma, a presença de associação da oxidação máxima de gorduras com diferentes protocolos de exercícios físicos pode acarretar em intervenção diferenciada em adolescentes

portadores de polimorfismos nos receptores β -adrenérgicos, com a finalidade de selecionar a abordagem terapêutica mais eficaz.

Assim, a revisão de literatura abordará o papel da oxidação máxima de gorduras e do perfil cardiometabólico, a relevância dos polimorfismos genéticos nos receptores β -adrenérgicos, os fatores relacionados ao estilo de vida e risco cardiometabólicos, e, o papel dos exercícios físicos nas respostas ao tratamento e na prevenção do excesso de peso em crianças e adolescentes.

2.1 OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E PERFIL CARDIOMETABÓLICO

A manutenção do peso corporal depende da interação entre a ingestão e gasto de energia consumidos, bem como é influenciada pela regulação do balanço oxidativo dos macronutrientes, o qual é resultante do armazenamento e da capacidade de oxidação de carboidratos e gorduras (SCHREMPFT *et al.*, 2018). Enquanto proteínas e carboidratos têm capacidades limitadas de armazenamento na musculatura esquelética, no fígado e no sangue, a gordura tem capacidade de armazenamento quase ilimitada no tecido adiposo (RYNDERS *et al.*, 2018; SILVEIRA *et al.*, 2011). O desenvolvimento de distúrbios metabólicos relacionados à oxidação de substratos energéticos é fator preponderante para alterações na flexibilidade metabólica (MONTES-DE-OCA-GARCÍA *et al.*, 2020). A flexibilidade metabólica se refere à capacidade de modular a oxidação do combustível em resposta às mudanças nas demandas de energia e disponibilidade de substratos (AMARO-GAHETE *et al.*, 2019), e, há fortes evidências que sugerem que a flexibilidade metabólica é prejudicada na obesidade (ASTRUP *et al.*, 2011), resistência à insulina (FÆRCH & VAAG, 2011) e DM2 (KELLEY & MANDARINO, 2000).

Neste sentido, sabe-se que a contribuição de gordura e carboidrato para o gasto energético durante o exercício é regulada em grande parte pela intensidade do exercício (BARROSO *et al.*; 2017; ROMIJN *et al.*, 1993), embora vários outros fatores, incluindo o tipo e a duração do exercício, idade, sexo, dieta, maturação sexual, composição corporal e disponibilidade de substrato também estejam implicados (ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2012; TOLFREY, JEUKENDRUP & BATTERHAM, 2010; VENABLES, ACHTEN & JEUKENDRUP, 2005), e, que a taxa de oxidação de gorduras pode medir a flexibilidade metabólica, o que explica a

resistência à insulina e os mecanismos que regem a seleção de combustível durante o exercício (ACHTEN, GLEESON & JEUKENDRUP, 2002). Assim, a capacidade de oxidar preferencialmente a gordura, ao mesmo tempo em que poupa as reservas de glicogênio, aumenta significativamente os níveis de noradrenalina no sangue com o exercício, que conseqüentemente elevam as concentrações de ácidos graxos livres e auxiliam na manutenção da glicemia sanguínea, que resulta em melhora no desempenho durante a prática de exercícios físicos e vantagens para a saúde metabólica (BARROSO *et al.*; 2017; SILVEIRA *et al.*, 2011; TOLFREY, JEUKENDRUP & BATTERHAM, 2010).

Portanto, a maior taxa de oxidação máxima de gorduras (do inglês *maximal fat oxidation* ou *MFO* ou *FATMAX*) e intensidade relativa em que isso ocorre (do inglês *maximal fat oxidation* ou *FATMAX*) são fatores relevantes para complementar medidas de aptidão metabólica (AMARO-GAHETE *et al.*, 2019; VENABLES, ACHTEN & JEUKENDRUP, 2005; ACHTEN, GLEESON & JEUKENDRUP, 2002). Neste ponto vale destacar que para evitar dúvidas quanto à terminologia, o termo *FATMAX* que será utilizado na presente tese significará taxa de oxidação máxima de gorduras e que a intensidade do exercício em que ocorrerá a *FATMAX* será indicada por Zona de *FATMAX* (ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2011). A Figura 2 apresenta graficamente os pontos de *FATMAX* (taxa de oxidação máxima de gorduras) e zona de *FATMAX* (intensidade) durante o exercício físico.

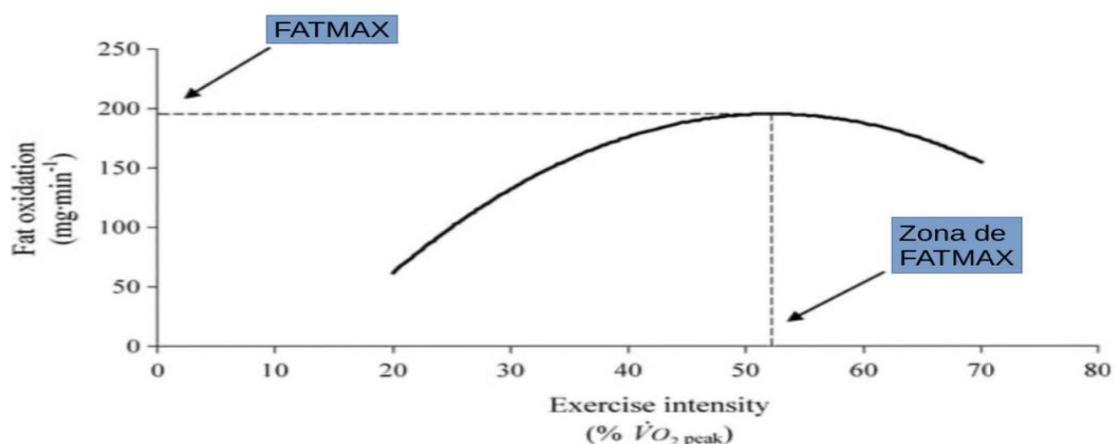


Figura 2.1. Taxa de oxidação máxima de gorduras (FATMAX) e zona de FATMAX. Adaptado de Zakrzewski & Tolfrey (2011).

Além disso, a *FATMAX* é considerada relevante marcador de saúde metabólica, visto que pode auxiliar no controle do peso e reduz a dependência da

glicose como fonte de energia (JESUS *et al.*, 2019a). Ademais, a FATMAX tem sido alvo de interesse de estudos em jovens e adolescentes (JESUS *et al.*, 2018; LAZZER *et al.*, 2010; ZUNQUIM *et al.*, 2009; RIDDELL *et al.*, 2008; BRANDOU *et al.*, 2005), por garantir prescrição de exercício ideal para maximizar a oxidação de gordura, de forma a prevenir e ajudar no controle da obesidade e outras condições relacionadas, como o *Diabetes mellitus* (JESUS *et al.*, 2019a; ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2012). Nordby, Saltin & Helge (2006) sugeriram que a maior taxa de oxidação de gordura e intensidade relativa em que isso ocorre (zona de FATMAX) poderiam ser usadas para auxiliar na melhora de outras medidas de aptidão metabólica.

Neste sentido, estudos relatam que baixas taxas de FATMAX podem estar envolvidas na etiologia da obesidade (CAO *et al.*, 2019; MARRA, *et al.*, 2004; KELLEY *et al.*, 1999; COLBERG *et al.*, 1995; BLAAK *et al.*, 1994; ZURLO *et al.*, 1990) e DM2 (ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2012; BLAAK *et al.*, 2001), e, o treinamento físico tem sido relatado como estratégia para aumentar a oxidação de gordura em indivíduos saudáveis (BERGMAN *et al.*, 1999; FRIEDLANDER *et al.*, 1999) e obesos (VAN AGGEL-LEIJSEN *et al.*, 2002). Tais alterações no metabolismo de gorduras podem melhorar o equilíbrio de gordura para a manutenção do peso (FOLCH *et al.*, 2003; SMITH *et al.*, 2000) e reduzir a dependência de glicose como fonte de energia em pacientes diabéticos (JESUS, *et al.*, 2019a; WALBERG-HENRIKSSON, RINCON & ZIERATH, 1998). Mais especificamente, a FATMAX foi correlacionada com o aumento de sensibilidade insulínica em adultos obesos (VENABLES & JEUKENDRUP, 2008) e adolescentes (BEN OUNIS *et al.*, 2008).

Devido às vantagens potenciais que o metabolismo da gordura traz para a saúde durante o exercício, algumas pesquisas que avaliaram a FATMAX na população infanto-juvenil têm sido desenvolvidas (JESUS *et al.*, 2019; ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2012; ZAKRZEWSKI, STEVENSON & TOLFREY, 2012; LAZZER *et al.*, 2010; AUCOUTURIER *et al.*, 2009; ZUNQUIM *et al.*, 2009; RIDDELL *et al.*, 2008; BRANDOU *et al.*, 2005). Porém, estudos que avaliaram as modificações sobre a FATMAX após treinamento em crianças e adolescentes com excesso de peso são escassos (ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2011). O tipo e a intensidade do exercício são dois dos principais fatores que influenciam a oxidação da gordura durante o exercício e a oxidação absoluta da gordura aumenta de intensidades

baixas a moderadas e depois diminui em intensidades mais altas (ACHTEN *et al.* 2002; ROMIJN *et al.* 1993). Lazzer *et al.* (2008) sugeriram que um programa multidisciplinar de controle de peso com atividades físicas de intensidade moderada aumentam a taxa de oxidação de gordura durante o exercício em adolescentes. Entretanto, os mecanismos responsáveis pelas adaptações metabólicas com treinamento em jovens são pouco conhecidos.

Além disso, o treinamento de resistência resultou em alterações na atividade da enzima oxidativa e modificações na atividade glicolítica em adolescentes (ERIKSSON, GOLLNICK, & SALTIN, 1973), bem como sugeriu aumento na área de superfície de fibras do tipo I oxidativo e maior atividade nas fibras do tipo II de contração rápida em meninos adolescentes (FOURNIER *et al.*, 1982). Isso sugere que adaptações no músculo esquelético aumentam a oxidação de gordura após o treinamento em meninos. A literatura baseada em adultos que investiga possíveis mecanismos para o aumento da oxidação de gordura após a resistência é mais completa e pode ser esclarecedora ao considerar possíveis mecanismos em jovens.

Portanto, projetar e avaliar um programa individualizado de treinamento com exercícios baseados na utilização de substratos energéticos para tratar ou prevenir o excesso de peso e a obesidade é um desafio para os educadores físicos. Estudos baseados na utilização de substrato energético indicaram que a FATMAX se eleva com o aumento gradual na intensidade do exercício até certo ponto e depois começa a diminuir (HULTMAN, 1995; BROOKS & MERCIER, 1994).

Neste contexto, pesquisas que avaliaram o uso da FATMAX como ferramenta de treinamento em jovens apresentam resultados ambíguos, demonstrando tanto aumento (BRANDOU *et al.*, 2003), como nenhum efeito (LAZZER *et al.*, 2008) sobre a FATMAX em jovens obesos. Resultados positivos em aumentos da FATMAX surgiram quando adolescentes obesos completaram um programa combinado de dieta equilibrada e hipoenergética, aulas de nutrição e 45 min de bicicleta em FATMAX, utilizando cicloergômetro todos os dias durante duas semanas (BRANDOU *et al.*, 2003). Outras melhoras na FATMAX (32 a 45% da potência máxima) e taxas de oxidação de gorduras absolutas em 30%, 40%, e 50% da potência máxima eram apenas observadas após o programa de oito semanas.

Estudos anteriores investigaram o efeito da dieta, treinamento na FATMAX e combinação da dieta e treinamento na zona da máxima na oxidação de gorduras (dieta/treino) em adolescentes obesos de ambos os sexos (BEN OUNIS *et al.*,

2009), bem como relacionados a outros importantes marcadores da saúde em jovens obesas (BEN OUNIS *et al.*, 2008). A oxidação de gordura máxima aumentou significativamente nos grupos treinamento e dieta/treinamento após 2 meses de exercício. O aumento na oxidação de gordura também foi observado após o treinamento e dieta/treinamento em 20%, 30%, 40 % e 50% da potência máxima (BEN OUNIS *et al.*, 2009). Em contraste, a intervenção na dieta sozinha não afetou a oxidação de gordura (BEN OUNIS *et al.*, 2008; BEN OUNIS *et al.*, 2009).

Resultados diferentes foram encontrados por Zakrzewski & Tolfrey (2012), que realizaram estudo correlacionando efeito agudo do exercício, FATMAX, concentrações de glicose e insulina em 12 adolescentes obesas e 15 eutróficas, ao aplicar intervenção de exercício em esteira com intensidade de gasto energético igual ou superior à 500 kcal e 112 kcal durante o repouso (primeiro dia). No segundo dia, sangue capilar e amostras de ar expirado foram coletadas em jejum e em intervalos regulares durante 2 horas após o consumo de alto índice glicêmico no café da manhã. Subsequentemente, a glicose sanguínea e concentrações de insulina plasmática foram determinadas e oxidação de gordura foi estimada. Resultados apontaram para concentrações de glicemia semelhantes entre os grupos, entretanto as taxas de oxidação de gordura em jejum foram maiores entre as adolescentes obesas que nas eutróficas, embora as taxas de oxidação pós-intervenção não tenham apresentado diferenças significativas entre os grupos. Contudo, vale destacar que a variabilidade na FATMAX entre indivíduos com diferentes características biológicas pode ser atribuída a vários fatores além do status do peso corporal, como por exemplo, o condicionamento físico anterior, sexo, estado nutricional e a variabilidade genética.

Por fim, nota-se que os efeitos de protocolos de treinamento semelhantes sobre a oxidação máxima de gorduras variam entre os indivíduos e deve-se levar em consideração fatores ambientais e genéticos, intensidade e duração do exercício. Nos próximos tópicos serão abordados a influência dos polimorfismos genéticos no estilo de vida e nos fatores de risco cardiometabólicos, bem como a relação de diferentes protocolos de treinamento físico sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico.

2.2 POLIMORFISMOS GENÉTICOS

O peso corporal de cada indivíduo depende de diversos fatores intrínsecos (endógenos) e extrínsecos (ambientais), que mantêm o equilíbrio dos sistemas corporais (OMS, 2017; MATTEVI, ZEMBRZUSKI, HUTZ, 2006). Nos últimos anos, foram identificados *locos* em cromossomos autossomos e no cromossomo X relacionados direta ou indiretamente à regulação do gasto energético, apetite, metabolismo lipídico, termogênese, diferenciação celular, obesidade e risco aumentado de doenças cardiovasculares (CAMPS *et al.*, 2019; BENYAMIN *et al.*, 2011). Além disso, está consolidado na literatura que os indivíduos em geral não se beneficiam igualmente da prática de exercícios físicos, uma vez que, além do próprio exercício aplicado, tais efeitos dependem de outros fatores ambientais tais como a dieta e também do *background* genético individual, que pode ser influenciado pelos polimorfismos genéticos (JESUS *et al.*, 2018; GIOVANINNI *et al.*, 2014; DERAM & VILLARES, 2009).

Alguns estudos tentam explicar como surgiu a suscetibilidade biológica à obesidade em humanos, contudo poucas as hipóteses que apresentam uma definição biológica capaz de esclarecer tais fatos. A primeira hipótese apresentada foi denominada de genótipo poupador (“thrifty genotype”), proposta há 57 anos pelo geneticista James V. Neel da Universidade de Michigan (NEEL, 1962), na qual sugeriu que os antepassados que apresentassem genótipos promotores de deposição de gordura, poderiam ter sido favorecidos durante as épocas de escassez alimentar, uma vez que aqueles mais resistentes à desnutrição teriam sobrevivido em maior proporção. Entretanto, a presença desses genótipos “austeros” ou “poupadores” se torna desvantajosa em nossa sociedade moderna, já que ela promove a deposição de gordura e prepara os indivíduos para uma época de falta de alimentos que pode nunca acontecer. Portanto, o que antigamente era uma característica que aumentava a capacidade de sobrevivência, hoje pode ser uma das principais causas do acentuado aumento da obesidade por todo o mundo (BADIS *et al.*, 2009). Entretanto, algumas pesquisas sugerem que a hipótese dos genótipos frugais é insuficiente e apresenta muitas falhas ao tentar explicar o aumento da prevalência do ganho de peso (SPEAKMAN, 2008; BOUCHARD, 2007).

Em 1989, Neel modificou sua própria teoria original ao sugerir que a pressão seletiva atuante sobre os genótipos frugais possivelmente ocorreu posteriormente à

era paleolítica, e não durante, como sugerido anteriormente (NEEL, 1989). Na sequência, outras hipóteses foram formuladas, entretanto ainda não se pode apontar uma como a mais adequada para explicar a predisposição biológica à obesidade. Embora haja divergências quanto às origens de tais genótipos frugais na população mundial, deve-se enfatizar que é indiscutível o relevante papel da predisposição genética no ganho de peso, a qual pode ser o resultado de diferenças biológicas e comportamentais geradas por diversos genes, ou pela combinação de diferentes genótipos (PEREIRA, RODRIGUES & CORTEZ, 2019; JESUS *et al.*, 2016; BADIS *et al.*, 2009; MARQUES-LOPES *et al.*, 2004).

Dentre estas combinações podem-se citar os polimorfismos, dentre os quais, o polimorfismo de nucleotídeo único ou SNP, que se caracteriza em um sítio particular de nucleotídeo no qual as moléculas de DNA da população frequentemente diferem na identidade do par de nucleotídeos que ocupam o sítio (HARTL & CLARK, 2010) e tem sido associados a uma série de manifestações de doenças tais como hipertensão, dislipidemia, síndrome metabólica e diabetes (ARADILLAS-GARCÍA *et al.*, 2017; ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015). Nesse contexto, um dos sistemas mais importantes é o adrenérgico, que atua na regulação do equilíbrio de energia por meio da termogênese do tecido adiposo marrom e lipólise no tecido adiposo branco, tanto em ratos e humanos, como em outras espécies (JESUS *et al.*, 2018; ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; SAKANE *et al.*, 2015). Pesquisas sobre o sistema adrenérgico fortalecem a hipótese de que variantes genéticas dos adrenoreceptores (ADR) centrais ou periféricos tem desempenhado papel na regulação e dispêndio de energia (CHOU *et al.*, 2012), bem como na fisiologia de *Diabetes mellitus* e doenças cardiovasculares como hipertensão arterial, aterosclerose, insuficiência cardíaca entre outras (GUAN, CUI & ZHOU, 2018; SAKANE *et al.*, 2015; IEMITSU *et al.*, 2014; ATALA & CONSOLIM-COLOMBO, 2007).

No presente estudo ganharão destaque os *ADRB2* (receptor β 2-adrenérgico) e *ADRB3* (receptor β 3-adrenérgico), cujas proteínas que pertencem à família do receptor 1 acoplado à proteína G, influenciam a termogênese, oxidação lipídica e lipólise (BURGUETE-GARCÍA *et al.*, 2014; ENOKSSON *et al.*, 2000), e, atuam nos em vários tecidos, como adiposo, gastrointestinal e miocárdio (BRACALE *et al.*, 2007; ATALA & CONSOLIM-COLOMBO, 2007). A estrutura das proteínas está representada na Figura 2.2.

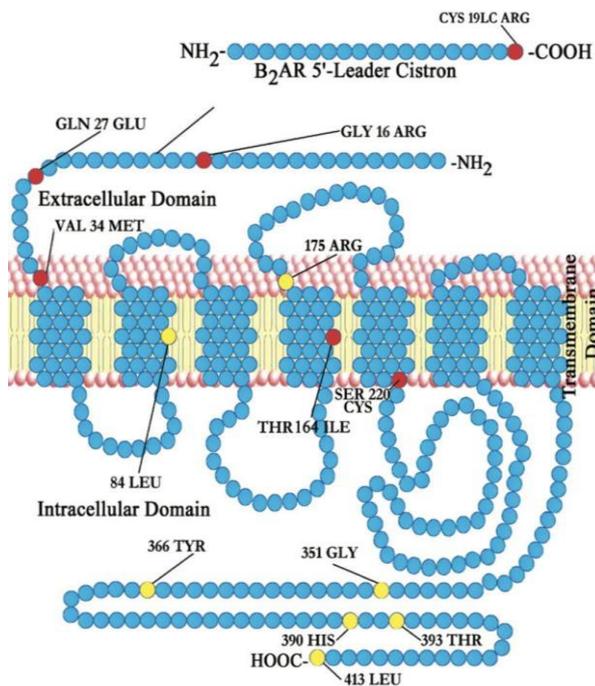
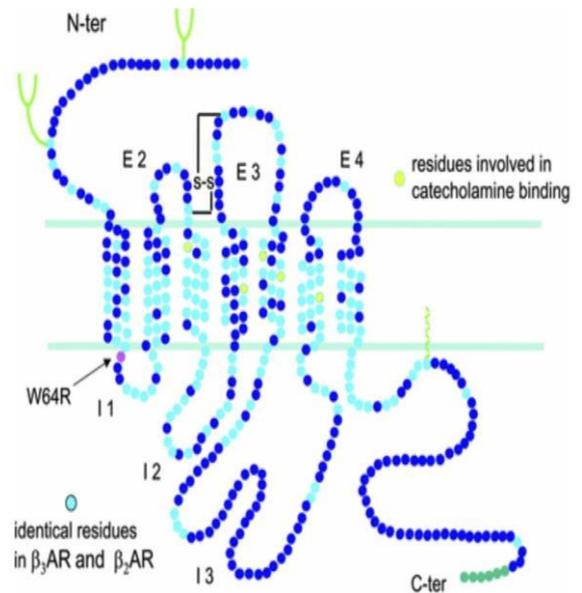
Receptor β_2 -adrenérgicoReceptor β_3 -adrenérgico

Figura 2.2. Representação da estrutura das proteínas do receptor β_2 -adrenérgico (*ADRB2*) e receptor β_3 -adrenérgico (*ADRB3*). Adaptado de Taylor & Bristow (2004) e Coman *et al.* (2009).

Os receptores adrenérgicos desempenham um papel importante em vários processos do nosso corpo e são expressos funcionalmente nas células adiposas ao ligar-se às catecolaminas, o que resulta em papel relevante no metabolismo das células adiposas (ISAYEVA *et al.*, 2018). O principal papel dos receptores β adrenérgicos nas células de gordura marrom é regular a termogênese (ARNER & HOFFSTEDT, 1999), cujo efeito ocorre ao estimular a produção de adenilato ciclase e adenosina monofosfato cíclico (AMP) através da proteína Gs, em que o produto resultante de sua ação gera cerca de 80% do calor total produzido, enquanto que o efeito oposto ocorre na mesma via através da proteína Gi (ARNER, 2001). A Figura 2.3 apresenta o modelo esquemático da transdução do sinal do receptor da catecolamina em células de gordura humana.

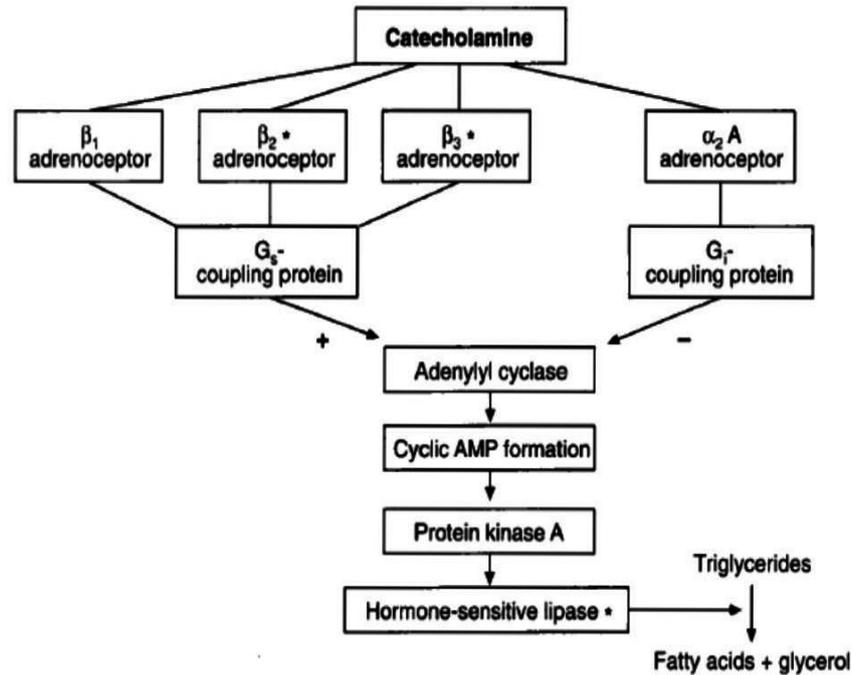


Figura 2.3. Modelo esquemático da transdução do sinal do receptor da catecolamina em células de gordura humana. Adaptado de Arner (2001).

2.2.1 Receptor β 2-adrenérgico e Oxidação Máxima de Gorduras

Os receptores adrenérgicos (ADR) são encontrados no sistema nervoso central e no componente periférico, sobre os quais atuam as catecolaminas. São classificados em α 1, α 2 e β adrenérgicos, esses subdivididos em β 1, β 2 e β 3, codificados por genes localizados nos cromossomos 10, 5 e 8, respectivamente (ATALA & CONSOLIM-COLOMBO, 2007). O receptor β 2-adrenérgico (*ADRB2*) é um dos principais receptores lipolíticos em células de gordura humana (JESUS *et al.*, 2016; BURGUETE-GARCÍA *et al.*, 2014; SAKANE *et al.*, 1999). Embora o tecido adiposo contenha β 1, β 2 e β 3 adrenoceptores, a indução das catecolaminas surge principalmente por causa de defeitos de estimulação do *ADRB2* (ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; REYNISDOTTIR *et al.*, 1994).

O *ADRB2* é codificado por um gene destituído de íntrons e localizado no cromossomo 5q31-32, e, foram descritos 12 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs - *Single Nucleotide Polymorphism*) para o gene *ADRB2*. Destes, quatro (Arg16Gly-rs1042713, Gln27Glu-rs1042714, Trh164Ile-rs1800888 e Val34Met-rs36008922) estão envolvidos na mobilização de células gordurosas para produção

de energia em resposta à estimulação via adrenalina e noradrenalina (ZHANG, WU & YU, 2014). A presença da substituição dos aminoácidos Gln27Glu resulta na formação do receptor menos sensível ao efeito dos agonistas e causa menor resposta do tecido à estimulação hormonal (ISAYEVA *et al.*, 2018).

Um SNP define dois alelos para os quais podem existir três genótipos entre indivíduos em uma população que podem resultar na alteração no nucleotídeo codificador da proteína, por meio da mudança do aminoácido resultante. Por exemplo, algumas moléculas de DNA na população podem possuir um nucleotídeo T (timidina) nesse sítio, enquanto outras moléculas de DNA na mesma população podem possuir o nucleotídeo C (citocina) neste mesmo sítio (HARTL & CLARK, 2010). Essa diferença constitui um SNP, o qual pode resultar em um genótipo homozigoto com T no sítio correspondente em ambos os cromossomos homólogos, homozigoto com C no sítio correspondente em ambos os cromossomos homólogos ou heterozigoto com T em um cromossomo e C no cromossomo homólogo (HARTL & CLARK, 2010).

Um dos polimorfismos de nucleotídeo único mais frequente, rs1042714 (C>G), ocasiona a troca do resíduo glutamina (Gln) por ácido glutâmico (Glu) na posição 27 da proteína madura e altera a função receptor *ADRB2* (ZHANG, WU & YU, 2014). A literatura científica aponta associações entre o alelo 27Glu do gene *ADRB2* e parâmetros relacionados ao excesso de peso corporal. Nesse sentido, em pesquisa realizada com mulheres suecas Large *et al.* (1997) encontraram associação significativa para o risco relativo de obesidade entre o polimorfismo na variante do alelo 27Glu do gene *ADRB2*. Além disso, Corbalan *et al.* (2002) observaram que o exercício produz aumento da atividade do sistema nervoso simpático, resposta que pode ser prejudicada por disfunção do gene *ADRB2*. Eles estudaram 252 mulheres espanholas para examinar a associação entre o risco de obesidade e 27Glu do gene *ADRB2*, dependendo da atividade física, e concluíram que as mulheres obesas portadoras do alelo 27Glu não se beneficiam igualmente de atividade física em comparação com as não portadoras do alelo 27Glu.

Neste sentido, outra pesquisa mostrou que meninas afro-americanas portadoras de genótipo Glu27Glu possuem maior média de CA do que seus pares sem o alelo, relação não observada entre meninos (PODOLSKY *et al.*, 2007). Associações negativas foram encontradas entre o polimorfismo no Gln27Glu com obesidade em meninos, contudo, em meninas portadoras do alelo 27Glu, houve

maior risco (OCHOA *et al.*, 2006). Nesse estudo, quando separados por genótipo, usuais *versus* portadores do alelo 27Glu do *ADRB2*, não foram encontradas diferenças entre as variáveis antropométricas. Além disso, Meirhaeghe *et al.* (2000) relataram que homens sedentários portadores do alelo Gln27Gln tiveram maior peso corporal, IMC e RCQ, em comparação com portadores do polimorfismo Glu27Glu. Em contraste, o risco de se tornarem obesos não aumentou em homens que relataram a prática de atividade física regular, sugerindo que indivíduos obesos com alelo Gln27Gln podem beneficiar da atividade física para reduzir seu peso.

Um estudo realizado na população sul brasileira revelou que em relação à mutação Gln27Glu do *ADRB2* não foram encontradas diferenças para o IMC (MATTEVI, ZEMBRZUSKI & HUTZ, 2006). Outras pesquisas demonstraram que o alelo 27Glu está relacionado à presença de obesidade e ganho de peso, devido à alteração nos efeitos termogênicos das catecolaminas (MASUO *et al.*, 2005; MASUO, RAKUGI, OGIHARA, 2010), pois estão associados com modificações na atividade do sistema nervoso simpático, podendo alterar a lipólise (VILLARES *et al.*, 2000). A frequência do alelo 27Glu é bastante divergente entre as diferentes populações, sendo cerca de 8% em asiáticos (CHOU *et al.*, 2012), 43% em mulheres caucasianas obesas (MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002); 45% em adolescentes euro-americanos (PODOLSKY *et al.*, 2007), e, 29,5% (JESUS *et al.*, 2019) e 36% (MILANO, 2013) em adolescentes brasileiros.

Pesquisas realizadas em 15 mulheres obesas apontaram que, após teste de VO_2max em esteira ergométrica, tanto a lipólise quanto a oxidação de gorduras promovida por uma intervenção de exercícios submáximos agudos, foram menores no grupo portador da mutação (27Glu) do gene *ADRB2* (MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002). Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo realizado com 19 mulheres obesas divididas em grupo usual e portador da mutação (27Glu), em que o exercício não beneficiou igualmente os dois grupos, uma vez que tanto a lipólise e a oxidação de gorduras promovidas por um teste de VO_2max apresentaram resultados inferiores no grupo obeso portador da mutação (MACHO-AZCARATE *et al.*, 2003).

Ainda, destaca-se o trabalho realizado com 604 mulheres caucasianas com idade entre 40 e 65 anos, correlacionando indivíduos portadores da mutação comum no gene *ADRB2* (27Glu), relações entre genótipo, IMC, ácidos graxos não esterificados (NEFA) e os níveis de lipídios concluíram que tanto a lipólise como a

oxidação de gordura durante o exercício foram maiores no grupo Gln27Gln em comparação com o grupo Glu27Glu, sugerindo maior benefício do exercício físico para redução de peso pelo grupo com genótipo Gln27Gln do gene *ADRB2* (MEIRHAEGHE *et al.*, 2001).

Rosado, Bressan & Martínez (2015) avaliaram a associação entre o polimorfismo Gln27Glu do gene do receptor β 2-adrenérgico (*ADRB2*), ingestão de gordura e atividade física no gasto energético (EE) e no estado nutricional de mulheres obesas. Sessenta mulheres obesas (30-46 anos) participaram do estudo e foram divididas em três grupos, dependendo dos genótipos: Gln27Gln, Gln27Glu e Glu27Glu. Na linha de base e após a intervenção nutricional, as variáveis antropométricas e da composição corporal (impedância bioelétrica), dietéticas, EE (calorimetria indireta) e bioquímicas foram medidas. Resultados apontaram que o genótipo Glu27Glu mostrou relação positiva com EE na atividade física e oxidação de gordura. Os fatores ambientais e o polimorfismo Gln27Glu não influenciaram o estado nutricional e a EE de mulheres obesas, mas a atividade física em mulheres obesas com polimorfismo no gene *ADRB2* pode promover a oxidação da gordura.

Por fim, Leite *et al.* (2018) compararam os parâmetros antropométricos, metabólicos e inflamatórios de adolescentes com excesso de peso após 12 semanas de treinamento combinado (TC), de acordo com o polimorfismo Gln27Glu do gene do *ADRB2*. Composição corporal, gordura abdominal, maturação, condicionamento físico, perfil metabólico e lipídico, marcadores inflamatórios foram avaliados. O TC consistiu em seis exercícios resistidos, seguidos de 30 minutos de caminhada / corrida a 50-80% do $VO_2\text{max}$, totalizando 60 minutos / sessão, três vezes por semana. Resultados indicaram que as respostas da composição corporal e aptidão física ao CT não foram influenciadas pela presença do alelo Gln27Glu. No entanto, apenas os portadores do alelo 27Glu apresentaram reduções na leptina após 12 semanas. Além disso, a falta de intervenção causou efeitos obesogênicos, principalmente nos portadores de 27Glu.

2.2.2 Receptor β 3-adrenérgico e Oxidação Máxima de Gorduras

O receptor β 3-adrenérgico (*ADRB3*), que é expresso principalmente no tecido adiposo, estimula a mobilização de lípidos a partir do tecido adiposo branco e aumenta a termogênese no tecido adiposo marrom (SCHENA & CAPLAN, 2019;

MASUO & LAMBERT, 2011). O *ADRB3* é codificado por um gene destituído de íntrons e está localizado no cromossoma 8 p11.1-8p12, sendo que quando presente no tecido marrom e branco dos adipócitos está acoplado à proteína Gs (estimuladora) e à adenil-ciclase (JESUS *et al.*, 2016; ATALA & CONSOLIM-COLOMBO, 2007). A estimulação adrenérgica pela noradrenalina atinge níveis intracelulares de AMPc e leva à ativação da lipoproteína lípase hormônio-sensitiva que é responsável pela lipólise dos triglicérides, associada à modulação da função catecolaminérgica, gasto energético, lipólise e termogênese (SCHENA & CAPLAN, 2019; LAFONTAN & BERLAN, 1993).

A potencial relevância deste receptor à obesidade em humanos levou Clement *et al.* (1995) a pesquisarem em pacientes obesos a mutação no gene *ADRB3*, que resulta na substituição de arginina por triptofano na posição 64. Eles estudaram o DNA extraído de leucócitos de 94 indivíduos normais e 185 pacientes relacionados com obesidade mórbida, definida por um índice de massa corporal superior a 40. A frequência do alelo 64Arg foi semelhante nos pacientes com obesidade mórbida e os indivíduos normais: 0,08 e 0,10, respectivamente. Ademais, pesquisas revelam que o alelo 64Arg do receptor β 3-adrenérgico (*ADRB3*) está associado a fatores de risco aterogênicos que incluem ganho de peso, resistência à insulina e diabetes (BURGUETE-GARCÍA *et al.*, 2014; IEMITSU *et al.*, 2014).

Contudo, a frequência do alelo 64Arg no gene *ADRB3* é diferente dependendo da etnia estudada e estudos revelaram que ocorre de 7 a 15% na população caucasiana (JESUS *et al.*, 2018; MILANO, 2013; PODOLSKY *et al.*, 2007; PORTO *et al.* 2004) e cerca de 15 a 20% em asiáticos (CHOU *et al.*, 2012; MORITA, TANIGUSHI & SAKAUE, 2009; ARASHIRO *et al.*, 2003; XINLI *et al.*, 2001).

Walston *et al.* (2000) descobriram que indivíduos homozigotos para o alelo 64Arg secretam significativamente menos insulina em resposta a uma infusão de glucose, tem níveis de glicose em jejum superiores e tem eficácia inferior a glicose comparada com homozigotos Trp64Trp64. Eles concluíram que os seus dados podem ajudar a explicar o início mais precoce do DM2, observado em várias populações de indivíduos com o alelo variante *ADRB3* Arg64. Cypess, Lehman & Williams (2009) demonstraram o potencial papel do polimorfismo no gene *ADRB3* (*Trp64Arg*) na associação com a termogênese do tecido adiposo marrom e peso corporal resultante em humanos.

Corroborando com estes achados, Burguete-García *et al.*, (2014) e Bracale *et al.*, (2007) também sugeriram que portadores do alelo 64Arg do gene *ADRB3* são mais suscetíveis de desenvolver DM2 e síndrome metabólica, respectivamente. Estudo transversal realizado com 445 pacientes com síndrome metabólica, 502 com DM2 e 552 controles saudáveis, os quais tiveram as características antropométricas e o perfil bioquímico completo avaliados, apontaram associação entre o alelo 64Arg e maiores concentrações de HOMA-IR ($p < 0,018$) e aumento dos níveis de insulina ($p < 0,001$), sugerindo que é um potencial biomarcador para prever alterações metabólicas e evolução em pacientes diabéticos (BURGUETE-GARCÍA *et al.*, 2014). Neste sentido, pesquisa conduzida com 265 indivíduos não diabéticos gravemente obesos (100 homens) e 78 voluntários saudáveis (25 homens) analisou a prevalência do alelo 64Arg do receptor β_3 -adrenérgico (*ADRB3*) e sua relação com a síndrome metabólica na obesidade grave em italianos. Os resultados apontaram que alelo 64Arg foi significativamente relacionado à resistência à insulina apenas em indivíduos obesos do sexo masculino (BRACALE *et al.*, 2007). Além disso, o aumento do IMC foi relacionado à idade em indivíduos obesos com o polimorfismo *ADRB3*.

Ainda, ressalta-se a investigação transversal conduzida em 877 homens e mulheres japoneses (18 a 75 anos) para esclarecer os efeitos da aptidão cardiorrespiratória na relação entre o polimorfismo Trp64Arg *ADRB3* e o risco de doença cardiovascular (IEMITSU *et al.*, 2014). Os níveis de gordura corporal, triglicerídeos e glicose plasmática foram menores e os níveis de colesterol lipoproteína de alta densidade e VO_2 pico foi maior em indivíduos com maior aptidão cardiorrespiratória. O polimorfismo *ADRB3* Trp64Arg não afetou significativamente o perfil de espessura médio-íntima da carótida comum ou de lipídios no sangue. Em indivíduos com menor aptidão cardiorrespiratória, o perfil de espessura médio-íntima da carótida comum foi maior em indivíduos portadores da mutação (alelo 64Arg) em comparação aos não portadores (alelo 64Trp) ($p < 0,001$). Assim, sugere-se que os níveis mais altos de aptidão cardiorrespiratória podem atenuar o risco de aterosclerose associado ao polimorfismo *ADRB3* Trp64Arg.

Existem alguns estudos sugerindo que os alelos dos genes *ADRB2* e *ADRB3* atuam sinergicamente para diminuir a taxa metabólica basal (ARADILLAS-GARCÍA, *et al.*, 2017; ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; SIVENIUS *et al.*, 2000). Embora estes alelos estejam associados com gasto energético em repouso,

poucos estudos tem demonstrado a associação de gasto de energia e oxidação de gorduras durante o exercício. Carlsson *et al.* (2001) analisaram a associação entre os polimorfismos nos genes *ADRB2* e *ADRB3* reguladores da lipólise e as concentrações de ácidos graxos não-esterificados (NEFA) em 1054 adultos suecos, sugerindo que os polimorfismos nos genes *ADRB2* e *ADRB3* estão associados ao aumento de insulina em jejum e as concentrações de NEFA, o que pode aumentar a susceptibilidade de DM2.

Alguns achados relevantes foram observados por Wahrenberg, Lonnqvist & Arner (1989) em relação a diferenças da atividade lipolítica de receptores adrenérgicos (*ADRB*) em regiões específicas do corpo de homens e mulheres durante exercício aeróbio induzido por catecolaminas, como uma sensibilidade lipolítica de 10 a 20 vezes maior em adipócitos abdominais que em adipócitos dos glúteos em ambos os sexos. Além disso, adipócitos abdominais de mulheres apresentaram cerca de 40 vezes menor sensibilidade antilipolítica que adipócitos dos glúteos, mas a sensibilidade do receptor de adenosina foi similar em ambas as regiões. Isto pode ser explicado pela diferença na distribuição da gordura visceral e subcutânea em ambos os sexos. Homens acumulam gordura na região abdominal pela ação da testosterona e mulheres na região glútea-femoral por ação do estrogênio.

Estudo realizado com o objetivo de investigar a influência de polimorfismos do gene *ADRB3* na lipólise em células humanas de 28 adultos saudáveis (11 homens e 17 mulheres) concluiu que o alelo 64Arg demonstrou estar envolvido na regulação da lipólise de células de acordo com a região adiposa (LONNQVIST *et al.*, 1993). Umekawa *et al.* (1999) concluíram que o polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3* está associado com atividades lipolíticas menores, ao investigar se a lipólise em adipócitos omental de humanos por indução foi afetada pelo alelo 64Arg do gene *ADRB3* em 18 amostras de gordura omental obtidas durante histerectomia total. Nesse sentido, ainda, esse estudo associou a presença do alelo mutante (alelo 64Arg) à obesidade abdominal, resistência insulínica e capacidade aumentada para ganhar peso.

Morita, Tanigushi & Sakaue (2009) conduziram estudo com 86 homens japoneses adultos e eutróficos, que sugeriu que o polimorfismo no gene Trp64Arg do *ADRB3* está associado à redução da oxidação de gordura, tanto em repouso como em exercício aeróbio em indivíduos japoneses saudáveis e jovens do sexo

masculino. Nesse estudo, ainda, foi encontrado que o gene *ADRB3* está envolvido no gasto de energia dos adipócitos e que o polimorfismo deste gene está associado com a prevalência de obesidade e DM2.

Neste sentido, Jesus *et al.* (2018) investigaram a associação entre o polimorfismo *Trp64Arg* do gene *ADRB3*, os marcadores de perfil lipídico e os valores de oxidação máxima de gorduras (FATMAX) em adolescentes não obesos. A amostra foi composta de 72 escolares, de ambos os sexos, com idade entre 11-17 anos, os quais passaram por avaliações clínicas, antropométricas e genéticas. Resultados relataram que os adolescentes portadores do alelo menos frequente (64Arg) apresentaram maiores concentrações de LDL-c ($p=0,031$) e menores taxas de FATMAX ($p=0,038$) quando comparados aos não portadores (64Trp), sugerindo que a presença do alelo 64Arg se associou a menores taxas de lipólise durante exercício aeróbio, bem como maiores níveis de LDL-c em adolescentes.

Por fim, Milano-Gai *et al.* (2018) avaliaram a resposta de portadores do alelo 64Arg do gene *ADRB3* nas variáveis antropométricas, cardiorrespiratórias e metabólicas em adolescentes com excesso de peso após uma intervenção com treinamento aeróbio contínuo (TAContínuo) e acompanhamento nutricional de 12 semanas. Composição corporal, circunferência da cintura, estado puberal, pressão arterial, glicose, perfil de insulina e lipídios e aptidão cardiorrespiratória foram avaliados e as sessões de TAC consistiam em exercícios aeróbicos de 100min e 20min de alongamento, 3 vezes por semana, totalizando 36 sessões. Os resultados sugeriram que adolescentes com excesso de peso apresentam alterações na composição corporal e na aptidão física, independentemente dos genótipos de *Trp64Arg*. No entanto, um exercício aeróbico contínuo com acompanhamento nutricional de 12 semanas promoveu maiores reduções na resistência à insulina em portadores do alelo 64Arg.

Embora encontradas algumas pesquisas que relacionem lipólise, exercício e polimorfismos genéticos nos genes dos *ADRB2* / *ADRB3*, não foram localizados estudos que analisem o efeito de diferentes protocolos de treinamento sobre a FATMAX e o perfil cardiometabólico em adolescentes. Portanto, a relação sinérgica entre genótipo e ambiente faz com que na presença da predisposição genética à obesidade, a severidade da doença seja amplamente determinada pelo estilo de vida e pelas condições ambientais. Assim, faz-se necessário compreender a

influência do estilo de vida e fatores de risco cardiometabólicos na manutenção do excesso de peso em adolescentes, o que será revisado no próximo subtópico.

2.3 ESTILO DE VIDA E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS

A obesidade na infância e na adolescência se tornou uma pandemia global que resulta em uma série de condições negativas que contribuem para o aumento da morbidade prematura e suas causas são complexas e multifacetadas (SMITH, FU & KOBAYASHI, 2020; CUREAU *et al.*, 2016). Neste contexto, o aumento da prevalência do excesso de peso entre adolescentes e jovens é fator preocupante, visto em âmbito nacional observou-se que o excesso de peso está presente em 23,7% dos meninos e 23,8% das meninas (IBGE, 2016), enquanto que em Curitiba a taxa de excesso de peso é de 35,53% em escolares (SISVAN, 2018). O peso corporal é influenciado pela ingestão calórica e pelo gasto energético total do organismo, pois o desequilíbrio energético pode desencadear aumento do excesso de peso (MENEZES JÚNIOR *et al.*, 2020; BLOCH *et al.*, 2016; RODRIGUES *et al.*, 2007). Entretanto, o aumento da obesidade está associado a diversos fatores como a hereditariedade, a disfunção glandular e o ambiente.

Desta maneira, esforços para o enfrentamento da elevada ocorrência do excesso de adiposidade corporal se justificam pela estreita relação com desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), e, conseqüentemente, ações voltadas à prevenção do surgimento de fatores de risco cardiometabólicos, tais como excesso de adiposidade, glicemia alta, alterações lipídicas (colesterol LDL e triglicerídeos altos, colesterol HDL baixo), pressão arterial elevada, tabagismo e inatividade física (BÖRNHORST *et al.*, 2020; ARAÚJO *et al.*, 2017).

Embora o acúmulo excessivo do tecido adiposo derive de um aporte calórico e crônico de substratos combustíveis presentes nos alimentos e bebidas (proteínas, hidratos de carbono, lipídios e álcool) em relação ao gasto energético (metabolismo basal, efeito termogênico e atividade física), outras condicionantes os fatores intervêm nesta relação, tanto os hábitos alimentares e de estilo de vida, os fatores sociológicos e as alterações metabólicas e neuro-endócrinas, como os componentes hereditários (PEREIRA, RODRIGUES & CORTEZ, 2019). Sendo assim, a mudança no estilo de vida, com a ingestão inadequada de alimentos (MEHTA & CHANG, 2008) e a redução no nível de atividade física são apontadas como fatores

relacionados a um ambiente obesogênico que pode ser determinante no aumento do excesso de peso corporal (DEFORCHE *et al.*, 2003). Essas modificações podem ser consequências do mau uso da tecnologia na sociedade moderna, resultando em hábitos inativos e reduções do gasto calórico, ocasionando menor nível de aptidão física (MENEZES JÚNIOR *et al.*, 2017; TÖRÖK *et al.*, 2001), como resultado da chamada tendência secular do comportamento sedentário (SCHAAN *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2019).

Apesar do desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis relacionadas à atividade física geralmente se manifestem na idade adulta, é fundamental compreender a efetividade terapêutica de diferentes protocolos de exercícios na adaptação de intervenções preventivas na infância e adolescência, como o excesso de adiposidade corporal (RÍO-DE CÓZAR *et al.*, 2021; REILLY & KELLY, 2011). Com isso, a disponibilidade cada vez maior da tecnologia faz com que as pessoas passem mais tempo sentadas e a quantidade de horas nesse tipo de atividade provavelmente continue a aumentar nos próximos anos, visto que os comportamentos sedentários são estabelecidos com mais frequência durante a infância e a adolescência e mantidos até a idade adulta (SCHAAN *et al.*, 2019; PROPER *et al.*, 2011). Na última década, houve aumento do número de estudos que relatam as consequências relacionadas à saúde do tempo excessivo de sedentarismo, principalmente em relação ao excesso de peso corporal e obesidade (SCHAAN *et al.*, 2019; TADIOTTO *et al.*, 2018). Conseqüentemente, a presença da obesidade na infância e adolescência é preocupante por seus impactos psicossociais negativos e sua associação com doenças crônicas degenerativas como as cardiovasculares, DM2, hipertensão arterial e dislipidemias (ARAÚJO *et al.*, 2017; KUSCHNIR & MENDONÇA, 2007; LEITE, 2005).

Para reverter esta situação de excesso de peso, a maior ou menor redução no peso corporal depende da adesão terapêutica que incluem a educação alimentar e a prática de atividade física regular. A prática regular de exercícios físicos é importante fator (VIANA *et al.*, 2019; ORTEGA *et al.*, 2007), eficiente no controle e prevenção da obesidade (MENEZES JÚNIOR *et al.*, 2020; BLOCH *et al.*, 2016; EDWARDS, 2008). Pesquisadores ressaltam a importância de incentivar a redução no tempo se locomovendo de carro (FRANK, ANDRESEN & SCHMID, 2004) e aumentar a utilização de bicicletas e a caminhada como forma de prevenção e tratamento da obesidade, tanto na população pediátrica (CORAZZA *et al.*, 2019;

JANSSEN, *et al.*, 2005), como em adultos (MC CORMACK; CORTI & BULSARA, 2008; LINDSTRÖM, 2008; HAMER & CHIDA, 2008).

O gasto energético total é composto pela atividade física, termogênese alimentar e taxa metabólica de repouso. A taxa metabólica de repouso é a quantidade de energia necessária para o corpo humano manter os processos vitais e compreende a maior parte do gasto energético total, cerca de 70 a 75% do gasto energético (ASTRUP *et al.*, 1999). A taxa está diretamente relacionada com a massa magra do indivíduo, gênero, idade, estágio puberal e genética (MOLNÁR & SCHUTZ, 1997). Variações no gasto energético, tal como redução na taxa de metabolismo de repouso, pode se associar ao ganho de peso e acúmulo de gordura corporal (MOLNÁR & SCHUTZ, 1997).

Um dos principais problemas de programas para redução do peso que incluem somente dieta é a diminuição da massa magra e, conseqüentemente, da taxa metabólica de repouso. Sothorn *et al.* (1999) realizaram estudo com crianças obesas submetidas a tratamento multidisciplinar que incluía dieta, exercícios aeróbios e anaeróbios e foram encontradas redução do peso e da gordura corporal, sem alterações na taxa metabólica de repouso e na massa magra. Leite *et al.* (2019) encontraram redução na taxa metabólica, nas medidas antropométricas e na massa gorda em meninas submetidas a treinamento aeróbio, porém a idade cronológica e o nível de maturação não influenciaram nos resultados.

O exercício físico em indivíduos obesos que apresentam redução no peso tem papel fundamental para manutenção da massa magra e dos gastos com taxa metabólica de repouso (ACSM, 2009). Portanto, devido ao aumento da prevalência de excesso de peso precoce nesta população e do reduzido nível de atividade física, no próximo subtópico será abordada a efetividade terapêutica de diferentes protocolos de exercícios no perfil cardiometabólicos e na máxima oxidação de gorduras em adolescentes.

2.4 EXERCÍCIOS FÍSICOS COMO TERAPÊUTICA

Evidências científicas relatam a importância dos exercícios físicos regulares e orientação nutricional para a redução do peso corporal e conseqüente melhora do perfil cardiometabólico. Entretanto, a adolescência representa um período de transição, entre a mudança do ensino fundamental para o ensino médio, que

demonstra influenciar o comportamento da atividade física regular entre os jovens (CARLIN *et al.*, 2018; DE MEESTER *et al.*, 2014). Deste modo, há forte necessidade de desenvolver intervenções que abordem as barreiras para a prática de atividade física regular em crianças e adolescentes, com foco na identificação de protocolos que sejam mais eficazes na maximização da oxidação de gorduras e melhora dos parâmetros cardiometabólicos, a fim de controlar do excesso de peso corporal e prevenir o surgimento de comorbidades relacionadas à obesidade.

2.4.1 Efeitos sobre a Oxidação Máxima de Gorduras e perfil cardiometabólico

Os efeitos do exercício aeróbico sobre a redução de peso variam entre os indivíduos, sendo influenciados por uma variedade de fatores, como os ambientais, a intensidade do exercício, massa muscular, nível de hormônios circulantes, idade e gênero. Os genótipos dos genes envolvidos no gasto de energia também afetam a eficiência do exercício aeróbico, contudo ainda não está claro se a resposta à intensidade e à duração do exercício aeróbico pode ser influenciada pelos genótipos de cada indivíduo (ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; MORITA, TANIGUSHI & SAKAUE, 2009).

Leite (2005) avaliou o efeito de 12 semanas de treinamento aeróbico contínuo (TAContínuo) e orientação nutricional em 56 crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade na faixa etária dos 10 aos 16 anos. Os resultados desse estudo revelaram que o programa multidisciplinar é fundamental para melhora do perfil lipídico, na redução da resistência à insulina, aumento da condição cardiorrespiratória e redução da hipertensão arterial. Entretanto, ao comparar o percentual de perda de peso e a taxa metabólica de repouso observou-se que nas meninas com excesso de peso, mesmo realizando exercícios físicos e orientação nutricional, houve redução na taxa metabólica de repouso e conseqüentemente menor perda de peso.

Um trabalho realizado em adolescentes, 64 obesos (26 meninos), com idade entre 10 a 16 anos, divididos em dois grupos: com SM (n=29) e sem SM (n=35), analisou os efeitos de treinamento aeróbico contínuo (TAContínuo) e orientação nutricional (ON) sobre a composição corporal, aptidão física, perfil lipídico e resistência insulínica (LEITE *et al.*, 2009c). Ambos os grupos participaram de 12 semanas de EF e duas sessões de ON. Cada sessão de EF consistiu em 50 minutos

de ciclismo indoor, 50 minutos de caminhada e 20 minutos de alongamento, três vezes por semana. Resultados iniciais antes da intervenção demonstraram que os participantes obesos com síndrome metabólica apresentaram maior massa corporal total ($p=0,08$), % BF ($p<0,01$) e massa gorda ($p<0,01$), e, menor $VO_2\text{max}$ relativo de peso do corpo (ml/kg/min) ($p=0,001$) que os participantes obesos sem síndrome metabólica. Além disso, triglicerídeos, HDL-c e LDL-c foram semelhantes ($p>0,05$) nos dois grupos no início do estudo. Após 12 semanas, houve diminuição na massa corporal, IMC-escore Z, circunferência abdominal, massa gorda, TG e aumento na estatura, HDL-c e $VO_2\text{pico}$, em ambos os grupos. Como conclusão, o efeito de exercícios aeróbios e orientação nutricional em adolescentes com e sem síndrome metabólica foi a redução nos níveis de TG e aumento dos níveis de HDL.

Estudo realizado com cinquenta crianças obesas divididas em dois grupos pareados: Grupo D (dieta com 55% de carboidrato, 30% de gordura e 15% de proteína – 1.500 e 1.800 kcal) e Grupo DE (mesma dieta + atividade física aeróbia 1 hora por dia, três vezes por semana) procurou avaliar intervenção de dieta hipocalórica e TAContínuo na promoção de perda de peso (PARENTE *et al.*, 2006). Avaliações de índice de massa corpórea (IMC), triglicerídeos, colesterol total (CT) e teste de $VO_2\text{max}$ (aparelho ergoespirométrico *Sensor Medics*) foram realizados no início do estudo e pós intervenção de cinco meses. A atividade física constituía-se de uma hora de exercício aeróbio (caminhada, corrida, bicicleta e jogos lúdicos), três vezes por semana, com frequência cardíaca máxima entre o ponto de compensação residual e limiar anaeróbico. Resultados sugeriram que dieta hipocalórica isolada e dieta hipocalórica associada à atividade física aeróbia levam à diminuição do CT e LDL-c em crianças obesas dislipidêmicas. A dieta hipocalórica com atividade física (e não apenas dieta) elevou níveis de HDL-C em crianças obesas independentemente do valor basal, além de melhorar a composição corporal destas crianças diminuindo massa gorda.

Milano (2013) apresentou estudo com 83 adolescentes com excesso de peso com idades entre 10-16 anos, que foram submetidos à intervenção de tratamento multidisciplinar com treinamento aeróbio contínuo e orientação nutricional, avaliação de variáveis antropométricas, cardiorrespiratórias e metabólicas. Ao comparar os dados iniciais entre meninos e meninas não foram encontradas diferenças nas variáveis antropométricas e metabólicas estudadas, desta forma os dados foram tratados como um único grupo, independente do sexo.

A média de idade entre meninos ($12,7 \pm 1,79$ anos) e meninas ($13,03 \pm 1,87$ anos) também não diferiu, enquanto que a comparação dos valores iniciais e finais dos 83 adolescentes com excesso de peso, após 12 semanas de intervenção mostrou reduções de peso, IMC score-Z, CA, %G, TG, GLI-120, INS e INS-120; e aumento nos valores de estatura, Massa Magra, HDL-c e VO_2 max. Não foram encontradas modificações no CT, LDL-c e na GLI. Thomas *et al.*, (2007) e Hardin *et al.*, (1997) chegaram aos mesmos resultados em seus estudos, ou seja, obtiveram redução no TG e aumento do HDL-c.

Lopes *et al.* (2016) verificaram o efeito de um programa de doze semanas de treinamento combinado (TCombinado) sem restrição calórica sobre marcadores inflamatórios em meninas com sobrepeso. Trinta e três meninas com excesso de peso (13 a 17 anos) foram designadas para o TC (n = 17) ou grupo controle (n = 16). Além disso, um grupo de peso normal (n = 15) foi usado como controle para os valores basais. O programa de treinamento combinado consistiu em seis exercícios resistidos (três séries de 6 a 10 repetições a 60-70% 1 RM), seguidos por 30 minutos de exercício aeróbico (caminhada / corrida) a 50-80% do VO_2 pico, realizado nos mesmos 60 minutos sessão, 3 dias / semana, durante 12 semanas. Composição corporal, ingestão alimentar, aptidão aeróbia (VO_2 pico), força muscular (1RM), glicemia, insulinemia, perfil lipídico e marcadores inflamatórios foram medidos antes e após a intervenção. Houve diminuição significativa da gordura corporal ($p < 0,01$) e aumento da massa livre de gordura ($p < 0,01$), VO_2 pico ($p < 0,01$), 1RM para leg press ($p < 0,01$) e supino ($p < 0,01$) no grupo de treinamento com sobrepeso. Concomitantemente, este grupo apresentou reduções significativas nas concentrações séricas de proteína C reativa ($p < 0,05$) e leptina ($p < 0,05$), bem como na resistência à insulina ($p < 0,05$) após o período experimental. Este estudo apontou que 12 semanas de treinamento combinado sem restrição calórica reduziram marcadores inflamatórios associados à obesidade em meninas com sobrepeso.

Embora as pesquisas relacionem o efeito dos protocolos de exercícios sobre a máxima oxidação de gorduras e perfil cardiometabólico, não foram encontrados estudos que comparem os efeitos dos protocolos de TAContínuo e TCombinado. Além disso, a devido à etiologia complexa que leva à obesidade e excesso de peso, a interação com os polimorfismos genéticos nos genes dos *ADRB2* e *ADRB3* não está clara, por isso a literatura disponível sobre o tema será analisada a seguir.

2.4.2 Interação entre exercícios físicos e polimorfismos dos receptores β adrenérgicos

Atualmente, pesquisas sugerem que a susceptibilidade biológica à obesidade pode ser o resultado de predisposição genética e/ou exposição a um ambiente obesogênico em três principais tipos de processos bioquímicos: controle da ingestão alimentar, do gasto energético e do armazenamento de energia (PEREIRA, RODRIGUES & CORTEZ, 2019; JESUS *et al.*, 2016). Além disso, evidências sugerem que o exercício físico regular pode melhorar as consequências negativas de inatividade física, relacionadas ao desenvolvimento de alterações metabólicas que incluem resistência à insulina, DM2, inflamação, risco cardiovascular, obesidade, câncer e dislipidemias (OMS, 2007), via interações epigenéticas em diferentes tecidos, como adiposo, músculo esquelético e células sanguíneas (BARRÓN-CABRERA *et al.*, 2019; GRAZIOLI *et al.*, 2017).

Existem alguns estudos sugerindo que os alelos 27Glu do gene *ADRB2* e 64Arg do gene *ADRB3* atuam sinergicamente para diminuir a taxa metabólica basal (ARADILLAS-GARCÍA, *et al.*, 2017; ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; SIVENIUS *et al.*, 2000; CLEMENT *et al.*, 1996). Embora estes alelos estejam associados com gasto energético em repouso, poucos estudos têm demonstrado a associação de gasto de energia e oxidação de gorduras após a intervenção com exercícios físicos. Carlsson *et al.* (2001) analisaram a associação entre os polimorfismos nos genes *ADRB2* e *ADRB3* reguladores da lipólise e as concentrações de ácidos graxos não-esterificados (NEFA) em 1054 adultos suecos, sugerindo que os polimorfismos nos genes *ADRB2* e *ADRB3* estão associados ao aumento de insulina em jejum e as concentrações de NEFA, o que pode aumentar a susceptibilidade de DM2.

Rosado, Bressan & Martínez (2015) avaliaram a influência do polimorfismo Gln27Glu do gene do receptor β 2-adrenérgico (*ADRB2*), ingestão de gordura e atividade física no gasto energético (EE) e no estado nutricional de mulheres obesas. Sessenta mulheres obesas (30-46 anos) participaram do estudo e foram divididas em três grupos, dependendo dos genótipos: Gln27Gln, Gln27Glu e Glu27Glu. Na linha de base e após a intervenção nutricional, as variáveis antropométricas e da composição corporal (impedância bioelétrica), dietéticas, EE (calorimetria indireta) e bioquímicas foram medidas. Resultados apontaram que o

genótipo Glu27Glu mostrou relação positiva com EE na atividade física e oxidação de gordura. Os fatores ambientais e o polimorfismo Gln27Glu não influenciaram o estado nutricional e a EE de mulheres obesas, mas a atividade física em mulheres obesas com polimorfismo no gene *ADRB2* pode promover a oxidação da gordura. Os resultados sugerem que é importante incentivar a prática de exercício físico, considerando a alta frequência desse polimorfismo em obesos.

Leite *et al.* (2018) compararam os parâmetros antropométricos, metabólicos e inflamatórios de adolescentes com excesso de peso após 12 semanas de treinamento combinado (TC), levando em consideração o polimorfismo Gln27Glu do gene do receptor $\beta 2$ adrenérgico (*ADRB2*). Composição corporal, gordura abdominal, maturação, condicionamento físico, perfil metabólico e lipídico, marcadores inflamatórios foram avaliados. O TC consistiu em seis exercícios resistidos, seguidos de 30 minutos de caminhada / corrida a 50-80% do VO_2max , totalizando 60 minutos / sessão, três vezes por semana. Resultados indicaram que as respostas da composição corporal e aptidão física ao TC não foram influenciadas pela presença do polimorfismo Gln27Glu. No entanto, apenas os portadores do alelo 27Glu apresentaram reduções na leptina após 12 semanas. Além disso, a falta de intervenção causou efeitos obesogênicos, principalmente nos portadores do alelo 27Glu.

Por fim, Milano-Gai *et al.* (2018) avaliaram a resposta de portadores do alelo 64Arg do gene *ADRB3* (polimorfismo Trp64Arg) nas variáveis antropométricas, cardiorrespiratórias e metabólicas em adolescentes com excesso de peso após uma intervenção com treinamento aeróbio contínuo (TAContínuo) e acompanhamento nutricional de 12 semanas. Composição corporal, circunferência da cintura, estado puberal, pressão arterial, glicose, perfil de insulina e lipídios e aptidão cardiorrespiratória foram avaliados e as sessões de TAContínuo consistiam em exercícios aeróbicos de 100min e 20min de alongamento, 3 vezes por semana, totalizando 36 sessões. Os resultados sugeriram que adolescentes com excesso de peso apresentam alterações na composição corporal e na aptidão física, independentemente dos genótipos de Trp64Arg. No entanto, um exercício aeróbio contínuo com acompanhamento nutricional de 12 semanas promoveu maiores reduções na resistência à insulina em portadores do alelo 64Arg.

Diante do exposto, existe carência de estudos que compararam o efeito de diferentes tipos de exercícios físicos sobre a oxidação máxima de gorduras, assim

como na análise da influência dos polimorfismos sobre a FATMAX. Portanto, a seguir serão apresentados três estudos originais que tratam do efeito de dois treinamentos com exercícios físicos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso (artigo 1), relacionando os resultados em conjunto à análise de possível interação dos polimorfismos genéticos nos genes *ADRB2* e *ADRB3* sobre as modificações na FATMAX, respectivamente, após o período de treinamento (artigos 2 e 3).

3 ESTUDO 1: INFLUÊNCIA DE DOIS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIOS SOBRE A OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E PERFIL CARDIOMETABÓLICO EM ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO

3.1 INTRODUÇÃO

O excesso de peso é definido pela Organização Mundial da Saúde como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde e estima-se que em 2016 mais de 340 milhões de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos estavam acima do peso ou obesas (OMS, 2020). A causa fundamental da obesidade e excesso de peso é o desequilíbrio energético entre calorias consumidas e gastas, em função da maior ingestão de alimentos com muita energia e ricos em gordura e açúcar, e, diminuição das oportunidades de atividades físicas devido à natureza cada vez mais sedentária de muitas formas de trabalho, mudanças nos modos de transporte e aumento da urbanização (BIESMA & HANSON, 2020; CAO *et al.*, 2019). Portanto, é importante destacar que sobrepeso e obesidade, bem como as doenças crônico-degenerativas decorrentes, são em grande parte evitáveis com a adoção da escolha de alimentos mais saudáveis e a implementação da atividade física regular (OMS, 2020).

Neste contexto, a prática regular de exercícios físicos é importante e eficiente fator de prevenção e combate do excesso de peso corporal, bem como permite aumentar o gasto calórico e pode melhorar significativamente a qualidade da composição corporal, com o aumento da massa muscular e redução dos níveis de gordura abdominal (OMS, 2020; CAO *et al.*, 2019; VIANA *et al.*, 2019). Como a atividade física constitui grande porção do gasto energético, representando cerca de 5 a 40% do gasto calórico total, a combinação do exercício com hábitos alimentares saudáveis e equilibrados representa meio mais eficaz na redução e manutenção do peso corporal em longo prazo (PURDOM *et al.*, 2018).

Desta maneira, a recomendação de atividade física para o tratamento de excesso de peso implica na realização de atividade vigorosa de 150 minutos durante a semana para adultos e 60 minutos por dia para crianças e adolescentes (gasto superior a 2000 kcal ou 300 minutos/semana), a fim de promover maior dispêndio energético associado ao estilo de vida saudável (OMS, 2020), visto que os

programas de intervenção devem se concentrar na diminuição da adiposidade em crianças, além do aumento da aptidão física em crianças e adolescentes (BRAND *et al.*, 2020).

Assim, a prescrição de exercícios físicos que maximizem a oxidação de gorduras pode ser mais eficaz como estratégia de elevar o gasto energético e promover o balanço energético negativo na prevenção e controle da obesidade e outras comorbidades relacionadas, como a *Diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, distúrbios músculo-esqueléticos e alguns tipos de câncer (BIESMA; HANSON, 2020; JESUS *et al.*, 2019a; ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2012). Outro ponto importante é identificar qual o tipo de exercício que promove maiores taxas de oxidação de gorduras, tema que tem sido alvo de interesse de vários estudos tanto em adultos (VENABLES & JEUKENDRUP, 2008; BERGMAN *et al.*, 1999; FRIEDLANDER *et al.*, 1999; PHILLIPS *et al.*, 1996; VAN AGGEL-LEIJSEN *et al.*, 2002), como em crianças e adolescentes (AMARO-GAHETE *et al.*, 2019; JESUS *et al.*, 2019; ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2012; ZAKRZEWSKI, STEVENSON & TOLFREY, 2012; LAZZER *et al.*, 2010; AUCOUTURIER *et al.*, 2009; ZUNQUIM *et al.*, 2009).

Sabe-se que a intensidade do exercício que promove a máxima oxidação de gordura (FATMAX) é considerada relevante marcador de saúde metabólica (AMARO-GAHETE *et al.*, 2019; ACHTEN, GLEESON & JEUKENDRUP, 2002), visto que pode auxiliar no controle do peso e reduzir a dependência da glicose como fonte de energia (MONTES-DE-OCA-GARCÍA *et al.*, 2020; JESUS *et al.*, 2019^a), além de estar associada ao risco cardiometabólico, independentemente da idade e sexo (MONTES-DE-OCA-GARCÍA *et al.*, 2020). Contudo, estudos relatam que baixas taxas de oxidação de gordura podem estar envolvidas na etiologia da obesidade (CAO *et al.*, 2019; KELLEY *et al.*, 1999; BLAAK *et al.*, 1994;) e diabetes tipo 2 (BLAAK *et al.*, 2001), e, portanto o treinamento físico tem sido relatado para aumentar a oxidação de gordura em indivíduos saudáveis (BERGMAN *et al.*, 1999; FRIEDLANDER *et al.*, 1999; PHILLIPS *et al.*, 1996) e obesos (VAN AGGEL-LEIJSEN *et al.*, 2002).

Dentre os protocolos de treinamento físico prescritos para crianças e adolescentes no controle do excesso de peso e obesidade, destacam-se o treinamento aeróbio contínuo (TAContínuo) e o treinamento combinado (TCombinado). O TAContínuo consiste em exercícios realizados entre 45-55% do

VO_2 max e 60-90% da FC_{MAX} , em atividades como caminhada, corrida, ciclismo e natação (MILANO-GAI *et al.*, 2018). Além disso, este protocolo tem sido apontado como um protocolo eficaz e seguro no tratamento da obesidade e dos riscos cardiometabólicos, pois induzem grandes ajustes no corpo obeso, como redução de gordura, massa corporal total, aumento da aptidão cardiorrespiratória e controle metabólico (GOMES *et al.*, 2018; FARAH *et al.*, 2014). Contudo, o treinamento combinado (TCombinado) tem ganhado cada vez mais destaque para indivíduos, visto que a inclusão do treinamento de força é recomendada não apenas para a perda de peso, mas para contribuir, possivelmente, para manutenção e/ou retenção da massa magra (LOPES *et al.*, 2016; ACSM, 2009).

Embora estes tipos de treinamento tenham sido efetivos como componentes de programas de intervenção para controle e perda de peso, a comparação dos efeitos dose-resposta de ambos os protocolos em crianças e adolescentes ainda não foram totalmente elucidados, no que tange ao comportamento da FATMAX durante a execução de treinamentos. Neste contexto, a justificativa deste estudo baseia-se em investigar se algum dos testes tipos de exercício é mais eficaz na redução de fatores de risco relacionados ao excesso de peso, ao aumentar a utilização de gorduras como fonte de substrato energético, e, conseqüentemente, potencializar o efeito terapêutico no combate à obesidade. Diante do exposto, se faz necessária a realização de estudos que investiguem os efeitos dos TAContínuo e TCombinado sobre a oxidação máxima de gorduras em adolescentes com excesso de peso, bem como os efeitos desses treinamentos sobre os fatores de risco cardiovascular.

3.2 OBJETIVO

3.2.1 Objetivo Geral

Comparar a influência de diferentes protocolos de exercícios (TAContínuo *versus* TCombinado) sobre a oxidação máxima de gorduras e perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso, em ambos os sexos.

3.3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.3.1 Caracterização do Estudo

Este estudo possui delineamento analítico experimental (THOMAS, NELSON & SILVERMAN, 2012; PETRIE & SABIN, 2000;) e a amostra foi composta por 204 adolescentes escolares com excesso de peso de seis colégios da rede estadual pública de ensino entre os anos de 2010 e 2016, localizados no município de Curitiba/PR. As variáveis independentes são perfil de IMC (adequado ou excesso de peso) e tipo de treinamento físico, e, as variáveis dependentes são as relacionadas ao perfil cardiometabólico (composição corporal, perfil lipídico, variáveis pressóricas e aptidão cardiorrespiratória) e à oxidação máxima de gorduras.

3.3.2 Participantes

O banco de dados foi constituído por 203 adolescentes, de ambos os sexos e na faixa etária de 10 a 17 anos, matriculados no ensino fundamental ou médio de seis colégios estaduais públicos centrais denominados “de trecho”, composto por alunos que residem nas diversas regiões da capital paranaense e região metropolitana. Os escolares foram convidados a participar da pesquisa, por meio de informativos nas agendas escolares e palestras para esclarecer aos responsáveis sobre os objetivos do estudo, tipos de exames clínicos a serem realizados, duração e horários dos testes para os alunos participantes no projeto.

A realização deste estudo é parte integrante do projeto de pesquisa intitulado “Influência do Polimorfismo B2 no Metabolismo Basal e Função Pulmonar em Obesos Asmáticos e Não-Asmáticos” aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, sob o protocolo CEP/SD: nº 2460.067/ 2011-03 (ANEXO 1). Além disso, esta pesquisa foi registrada no clinicaltrials.gov: GTAContínuo (RBR-4v6h7b), e, GTCombinado e GControle (RBR-35jq4c).

Inicialmente foram convidados a participar da presente pesquisa todos os estudantes do 7^o. ano do ensino médio ao 3^o. ano do ensino médio, independente da classificação do IMC, os quais receberam informativo para encaminhamento aos

pais e/ou responsáveis, assim como formulário para preenchimento de dados pessoais e manifestação do interesse e anuência dos pais e/ou responsáveis. Com os dados da triagem inicial foi possível conhecer a prevalência de excesso de peso na população a ser estudada, que foi de 23%.

O poder amostral foi calculado posteriori no software G*Power (v. 3.1.9.2), utilizando o ANOVA fatorial mista de duas vias com medidas repetidas, sendo duas medidas e três grupos. Além, disso, foi atribuído tamanho de efeito (f) de 0.25, α de 0.05 e tamanho amostral de 178 participantes. Com base nesses critérios, o poder amostral atribuído foi de 1.0 ($1-\beta$ err prob).

Desta maneira a amostra do presente estudo foi extraída de uma população total de 5.573 adolescentes das escolas escolhidas a participar do projeto, com faixa etária de 10 a 17 anos, selecionando-se os alunos que indicaram disponibilidade para participar do projeto e que obtiveram autorização por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos Pais ou Responsáveis (APÊNDICE A) e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido ao Adolescente (APÊNDICE B).

3.3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão a fim de compor a amostra foram: (a) apresentação do termo de consentimento assinado por pais ou responsáveis; (b) condições de participar de todas as avaliações e/ou intervenção; (c) adolescentes classificados com excesso de peso ($IMC \geq +1DP$), conforme classificação do índice de massa corporal score-z (OMS, 2007); (d) não apresentar nenhuma contraindicação médica ao exercício; (e) estágio puberal de Tanner 4 ou 5; (f) histórico negativo de atividade física regular extra curricular (menor ou igual a 3x por semana); (g) não ter participado de outro programa de treinamentos nos últimos 6 meses; (h) não apresentar condições clínicas como: diagnóstico estabelecido de diabetes tipo 1 ou tipo 2; dislipidemia familiar e/ou tratamento com estatinas; Hipotireoidismo/hipertireoidismo não tratado ou não controlado; asma grave com necessidade de internações frequentes ou uso de corticóides sistêmicos por período superior a 10 dias; infecções recentes ou presença de doença inflamatória aguda ou crônica; e, tratamento relatado relacionado ao uso de medicamentos para hiperinsulinemia, anorexígenos ou outros que poderiam interferir no controle de peso.

Os critérios de exclusão para constituir o presente estudo foram: (a) não apresentar R (quociente de troca respiratória) abaixo de 0,82; (b) não ter realizado todas as avaliações previstas na fase inicial; (c) não apresentar alguma intercorrência que impossibilitasse a continuidade da intervenção e/ou avaliações (desistência, transferência de colégio e outros); e, (d) ter participado de pelo menos 60% das sessões de treinamento. O desenho experimental do estudo 1 está disposto na Figura 3.1.

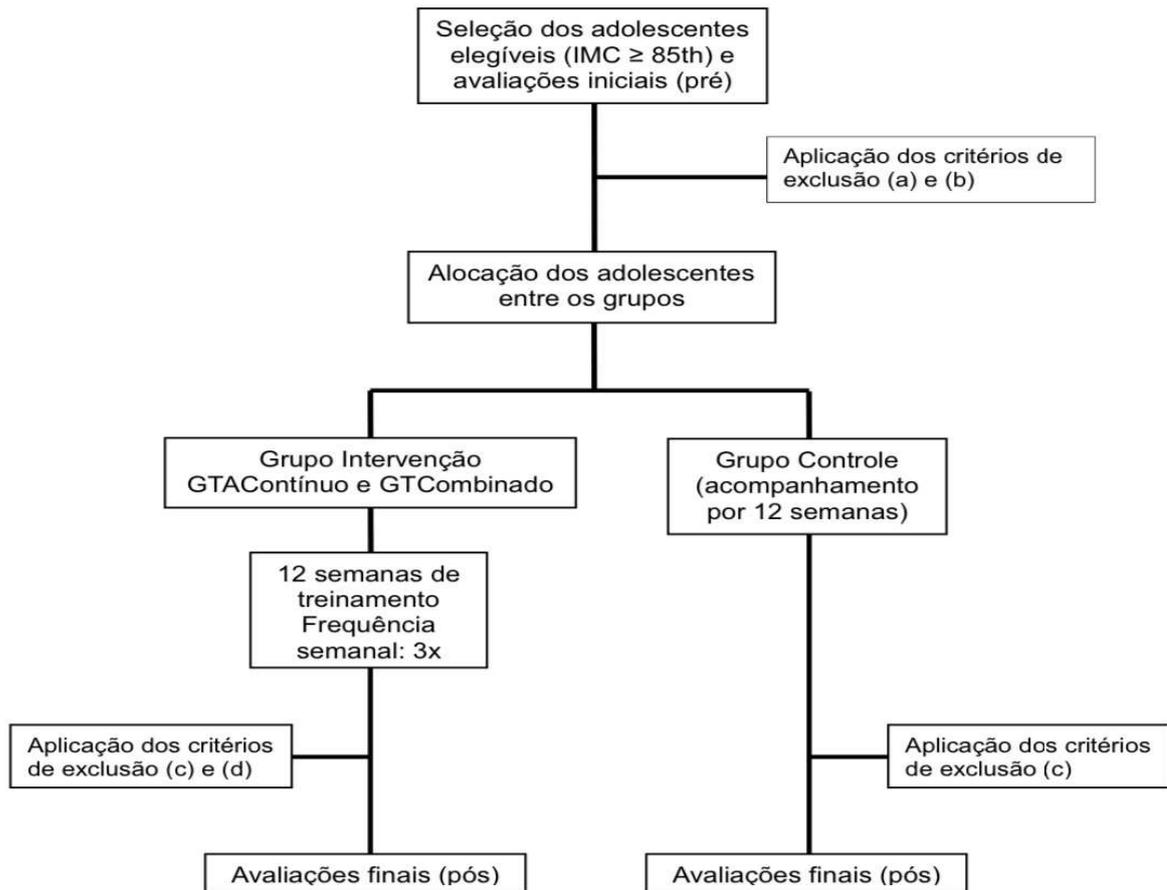


Figura 3.1 - Desenho experimental do estudo 1.

3.3.4 Avaliação Clínica

Os procedimentos da avaliação clínica foram conduzidos por uma única médica pediátrica com anamnese completa, análise da maturação sexual e mensuração da pressão arterial. A avaliação do estágio puberal foi baseada na avaliação da maturação sexual dos indivíduos, considerando-se o desenvolvimento da pilificação pubiana (P1-P5), desenvolvimento mamário (M1-M5) e

desenvolvimento gonadal (G1-G5), conforme estadiamento proposto por Tanner (1962) (ANEXO D). Esta avaliação foi realizada individualmente e de forma direta por pesquisadores do mesmo sexo da criança ou do adolescente, que classificaram os adolescentes de acordo com os estágios de desenvolvimento mamário, genital e puberal (pilosidade pubiana). Para fins de classificação, consideraram-se pré-púberes as meninas e os meninos identificados como P1, M1 e G1, como púberes aqueles com pilificação entre P2 e P4, M2 e M4 e G2 e G4, e, como pós-púberes os que se encontravam no estágio P5, M5 e G5. Os indivíduos foram separados em dois grupos: grupo pré-púbere e grupo fase puberal, neste último composto com os classificados como púberes e pós púberes. Para a classificação do estágio pós-puberal nas meninas, considerou-se prioritariamente o relato de menarca (KATON *et al.*, 2009). Esse método apresenta concordância satisfatória com a avaliação médica para meninos (MARTIN, *et al.*, 2001) e meninas (LEITE *et al.*, 2009).

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram avaliadas com a utilização de esfigmomanômetro de mercúrio, previamente calibrado conforme o INMETRO, com o tamanho do manguito apropriado ao perímetro do braço do indivíduo. Ambas as mensurações foram realizadas após 10 minutos de repouso, com o indivíduo sentado. A pressão arterial foi mensurada no braço direito apoiado em nível cardíaco, seguindo as recomendações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (ANDRADE & NOBRE, 2010).

3.3.5 Avaliações Antropométrica e de Composição Corporal

As variáveis antropométricas foram medidas no ginásio de esportes das escolas, antes e após os adolescentes terem sido submetidos ao programa de treinamento físico com exercícios. A estatura foi expressa em centímetros (cm), com a utilização de estadiômetro de alumínio, Edulab®, com resolução de 0,1 cm, ao final de uma inspiração máxima. O adolescente permaneceu em posição ortostática, com os pés descalços e unidos, com as superfícies posteriores do calcânhar, cinturas pélvica e escapular e região occipital em contato com a parede, braços estendidos ao lado do corpo e com a cabeça no plano horizontal de *Frankfurt*. A massa corporal foi expressa em quilogramas, por meio de balança digital tipo plataforma calibrada previamente conforme o INMETRO, com capacidade máxima de 150 kg e resolução de 100 gramas. O adolescente manteve-se descalço,

posicionado em pé no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo, utilizando somente o uniforme, sem calçados, casacos ou objetos nos bolsos. As técnicas utilizadas para a obtenção das medidas antropométricas foram realizadas conforme o *Anthropometric Standardization Reference Manual* (LOHMAN, ROCHE & MARTOREL, 1988).

A partir dessas duas variáveis, foi calculado o índice de massa corporal (IMC). Para o cálculo do IMC score-Z e classificação estado nutricional excesso de peso (percentil acima de 85^o, ou seja, $\geq +1$ DP, para cada faixa etária e gênero, utilizou-se o programa WHO Anthro Plus®, versão 1.0.4 (OMS, 2012; OMS, 2007) (ANEXO 2 e ANEXO 3).

A medida da circunferência abdominal (CA) foi avaliada nos dias em que os adolescentes compareceram para a realização dos exames de sangue. A CA foi obtida com auxílio de fita antropométrica flexível e inextensível (resolução de 0,1 cm), seguindo criteriosamente as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2002). A fita foi aplicada sobre a pele, no ponto médio entre a última costela e a parte superior da crista ilíaca, paralelamente ao solo, com o adolescente em pé, com abdômen relaxado, pés unidos e braços ao longo do corpo.

A avaliação da composição de gordura corporal foi realizada pelo método de impedância bioelétrica (BIA) tetrapolar, utilizando aparelho Maltron®, modelo BF906. O procedimento de mensuração foi realizado no período da manhã, com os adolescentes em jejum de 10 a 12 horas na posição em decúbito dorsal. Os eletrodos foram posicionados na superfície dorsal de mãos e pés, próximos as articulações metacarpo-falangeanas e metatarso-falangeanas, e, medialmente entre as proeminências distais do rádio e da ulna. Os valores de resistência foram obtidos pela impedância e calculado a massa livre de gordura, massa gorda e percentual de massa gorda por meio das equações validadas por Houtkooper *et al.* (1992), disponível no programa do equipamento.

3.3.6 Exames Laboratoriais

As amostras sanguíneas foram coletadas no período da manhã, após 12 horas de jejum, para a realização das análises das concentrações de glicose, colesterol total (CT), HDL, LDL e triacilglicerol (TG). Os níveis de glicemia foram determinados com o método enzimático (Glicose Oxidase – Labtest). As

concentrações plasmáticas de CT, TG e de HDL-colesterol foram determinadas em mg/dl, foi utilizado o teste colorimétrico enzimático (CHOD – PAP) (Laboratório Merck, Darmstadt, Alemanha; Laboratório Roche, Indianápolis, IN, EUA). O LDL colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald (CORDOVA *et al.*, 2004).

Os níveis de glicemia foram determinados com o método enzimático (Glicose Oxidase – Labtest). Após 120 min da ingestão de solução contendo 1,75 g glicose/kg (até no máximo 75 g), foram coletadas amostras sanguíneas para dosagens de glicemia e de insulinemia. Para o cálculo da resistência à insulina foi utilizado o Homeostasis Model Assessment (HOMA) calculado por meio do programa HOMA Calculator v2. 2. Para a avaliação da sensibilidade da insulina, foi utilizado o índice Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), descrito por Katz *et al.* (2000).

3.3.7 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória

A avaliação da aptidão cardiorrespiratória foi obtida por meio do teste de consumo máximo de oxigênio, realizado em esteira ergométrica, mediante protocolo específico com velocidade inicial de 4 km/h, aumento progressivo de 0,3km/h a cada 30 segundos e inclinação fixa de 1% mantida constante durante todo o teste. Inicialmente foram realizados aquecimento e adaptação padronizados, incluindo cinco minutos de caminhada em velocidade de 2,7 km/h, sendo os dados coletados neste período descartados e o equipamento reiniciado para o início do teste. A frequência cardíaca (FC) foi monitorada durante a realização do teste, por meio de cardiofrequencímetro (marca Polar[®]), sistema portátil de recepção-transmissão *wireless*, em que o transmissor é constituído por fita elástica com eletrodos ajustada ao tórax e o receptor em um relógio de pulso. Após o término do teste máximo, um procedimento de volta à calma foi conduzido, por meio de caminhada inicial em esteira a 5km/h e diminuição de 1 km/h a cada 1 minuto durante três minutos. Depois de um período de 20 minutos de repouso e observação o participante foi liberado pelo pesquisador responsável (PARIDON *et al.*, 2006). Os adolescentes foram orientados por uma nutricionista pesquisadora a realizar uma alimentação leve e com predominância de carboidratos antes da realização do teste, com base nas Recomendações Diárias Alimentares (RDA, 1989).

O teste foi considerado máximo quando dois dos seguintes critérios forem observados: a) exaustão ou inabilidade para manter a velocidade requerida; b) $R \geq 1,09$; c) Alcançar a frequência cardíaca (FC) máxima prevista pela fórmula $208 - (07 \times \text{idade})$, proposta por Tanaka *et al.* (2001). O consumo máximo de oxigênio ($VO_2\text{max}$) foi determinado pelo maior valor obtido durante o teste máximo de sintoma limitado.

Na análise do $VO_2\text{max}$ foi utilizado o analisador metabólico K4 Cosmed, capaz de armazenar dados em memória interna para posterior *download*, e, para o cálculo dos valores obtidos foi analisado pelo software BREEZESUITE®. Durante toda a realização do teste foram avaliados os seguintes parâmetros fisiológicos: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória e escala de percepção de esforço proposta por Borg (1998) (ANEXO E).

3.3.8 Teste de Força Máxima

A força máxima foi estimada por meio de testes de uma repetição máxima (1RM), conduzido conforme protocolo proposto por Brown & Weir (2001), sendo realizada somente no grupo de exercícios combinados. Os participantes compareceram três vezes ao laboratório para realização desses testes, sendo uma para familiarização aos equipamentos e procedimentos e duas visitas para a realização de testes de 1RM. Os exercícios utilizados foram o supino reto, *Leg Press* 45° e rosca direta, sendo realizado nessa ordem em todas as visitas. Com o objetivo de evitar influências circadianas na força muscular todas as visitas foram realizadas no período da tarde (14–16 horas). Os testes foram distribuídos em três dias não consecutivos, com intervalo de 72 horas entre cada sessão, para evitar os efeitos residuais das outras sessões no teste. A fim de evitar influências inter-avaliadores, os testes foram conduzidos por único avaliador experiente.

No início de cada sessão, os sujeitos realizaram aquecimento de cinco minutos de caminhada em esteira ergométrica, com velocidade entre 4 e 5 km/h. Na primeira visita foi realizada a familiarização aos exercícios que compuseram o teste de 1RM. Para essa fase foram realizadas três séries de oito a 10 repetições com cargas progressivas a fim de atingir aproximadamente 50% da carga com base na sua percepção subjetiva do esforço. A segunda visita se iniciou com aquecimento

localizado com uma série de oito repetições a aproximadamente 50% da carga percebida na primeira visita. Após um minuto de intervalo foi realizada a segunda série de três repetições a 70% da carga percebida, após dois minutos de intervalo os sujeitos foram submetidos ao primeiro teste de 1RM com 100% da carga percebida (considerando o dobro da carga percebida na primeira visita 50%), após a execução do 1RM foi empregado um intervalo de três a cinco minutos entre as tentativas.

Quando o 1RM foi realizado com sucesso, foram acrescentados de 5% a 10% da carga até se alcançar a carga máxima para uma repetição realizada corretamente. Quando houve o insucesso no 1RM foi realizado decréscimo da carga em 50% do incremento realizado na última tentativa. Na terceira visita foram realizados os testes de 1RM seguindo os mesmos procedimentos descritos na segunda visita, contudo utilizando as cargas alcançadas na segunda visita para fins de cálculos dos percentuais utilizados no aquecimento e no teste propriamente dito. Nesta visita, o objetivo foi confirmar a carga de 1RM da sessão anterior ou realizar novos incrementos de carga caso necessário. Considerou-se a maior carga alcançada entre a segunda e terceira visita como valor de 1RM para os exercícios propostos. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo avaliador treinado, com coeficiente de variação intra-observador de 4,44% para o *Leg press*, 3,27% para o supino reto e de 3,63% para a rosca direta (LOPES *et al.*, 2016).

3.3.9 Análise da Oxidação Máxima de Gorduras

Para a obtenção dos índices de zona de FATMAX (%) e oxidação máxima de gorduras (FATMAX) foram utilizadas as razões de troca ventilatória (R) abaixo de 0,82, conforme proposto por McArdle, Katch & Katch (2006) e baseado em Zuntz & Schumburg (1901), em que o catabolismo da gordura requer mais oxigênio em relação à produção de dióxido de carbono, podendo o R variar dependendo do comprimento da cadeia de carbono do ácido graxo oxidado. Além disso, este ponto corte foi estipulado devido a oxidação da proteína ter razão de troca ventilatória (R) definida como a partir de 0,82 (MC ARDLE, KATCH & KATCH, 2006). Após a obtenção dos valores de VO_2 max durante o teste ergoespirométrico, foi calculada a oxidação máxima de gorduras por meio do produto entre o valor do VO_2 corresponde ao ponto em que a razão de troca ventilatória (R) apresenta maior oxidação lipídica e o respectivo valor equivalente de oxidação de O_2 (Kcal/ LO_2), com base na tabela

de Lusk (1924) (ANEXO F). A zona de FATMAX foi calculada a partir dos valores de FC_{MAX} e o VO_{2max} obtidos no teste ergométrico, conforme descrito por Achten, Gleeson & Jeukendrup (2002). O cálculo realizado para obtenção da FATMAX segue exposto abaixo, de acordo com Peronnet & Massicote (1991):

$$FATMAX \text{ (kcal/min)} = VO_2 \text{ (L/min)} \times Kcal/ LO_2 \text{ (R maior oxidação lipídica)}$$

Nota: o valor do VO_2 corresponde ao ponto em que o R apresenta maior oxidação lipídica

Para a obtenção dos valores da oxidação máxima de gorduras por meio do método proposto, o pesquisador desconhecia os dados antropométricos da amostra.

3.3.10 Orientação Nutricional

A orientação nutricional consistiu em um processo educacional conduzido por uma nutricionista experiente, cujo objetivo foi padronizar as informações a todos os participantes, para que o aspecto nutricional não fosse um viés entre os grupos.

Desta maneira, todos os adolescentes foram orientados sobre a ingestão de alimentos saudáveis, em sessão individualizada (OMS, 1985). Além disso, os indivíduos participaram de duas reuniões de orientação nutricional para receber informações sobre pirâmite alimentar e preparação de alimentos, contudo não houve controle de ingestão alimentar (MILANO-GAI *et al.*, 2018).

3.3.11 Programa de Treinamento com Exercícios Físicos

O programa de exercícios físicos foi composto por dois protocolos de treinamentos distintos, com frequência de três vezes por semana em dias não consecutivos e dentro de um período de 12 semanas, aos quais os adolescentes foram alocados de acordo com a estrutura dos estabelecimentos de ensino, conforme distribuição apresentada na FIGURA 3.1. O gasto calórico médio dos protocolos de exercício foi determinado de acordo com as diretrizes propostas pelo ACMS (2007), com base nos parâmetros de idade, massa corporal, frequência cardíaca média por sessão de treinamento, tipo e duração do exercício físico. A

descrição dos protocolos de intervenção e suas dimensões (frequência, intensidade, duração e tipo) seguem descritas abaixo.

3.3.11.1 Treinamento Aeróbio Contínuo (TAContínuo)

O treinamento aeróbio contínuo consistiu em atividades aeróbias: 45 min de caminhada, 45 min de ciclismo *indoor* e 20 min de alongamento. As faixas de treinamento individualizadas para a caminhada e ciclismo *indoor* foram calculadas a partir da FC_{MAX} e o VO_{2max} obtido no teste ergométrico.

O ciclismo *indoor* e a caminhada foram iniciados na intensidade entre 35 a 55% da FC de reserva (FCR), aumentando-se para 45 a 65%, na 5ª a 8ª semana, e atingindo-se entre 55 e 75% da FCR na 9ª a 12ª semana. O QUADRO 3.1 apresenta o detalhamento do TAContínuo:

QUADRO 3.1 - DETALHAMENTO DE TREINAMENTO AERÓBIO CONTÍNUO

	1ª a 4ª semanas	5ª a 8ª semanas	9ª a 12ª semanas
Caminhada (45min) + Ciclismo <i>indoor</i> (45min)			
	35 a 55% da FCR	45 a 65% da FCR	55 e 75% da FCR
Alongamento (20min)	Exercícios variados	Exercícios variados	Exercícios variados
			

Nota: FCR= frequência cardíaca de reserva.

3.3.11.2 Treinamento Combinado (TCombinado)

O protocolo de treinamento combinado consistiu em curto período de aquecimento (10 minutos), seguido pelo treinamento resistido (TR) e pelo treinamento aeróbio (TA) na mesma sessão, em uma frequência de três vezes por semana em dias não consecutivos. O TR consistia em seis exercícios, com realização de 3 séries de 10-8 repetições, pausa de 1 minuto a 1 minuto e 30 segundos, de acordo com o período de treinamento, com carga entre 70 a 85% de 1

repetição máxima (RM), com duração de 30 minutos. Na última sessão de treino de cada semana realizou-se na última série de cada exercício teste de número de repetições máximas para reajuste de carga na semana seguinte, na proporção de 2 repetições para um aumento de 0,5 kg. Além disso, foi realizado reajuste no protocolo do treinamento resistido na 9ª. semana, com alteração no número de séries, repetições e intervalo entre séries. No primeiro exercício de membro inferior e de membro superior, realizou-se aquecimento muscular com 10 repetições a 50% da carga de treino do indivíduo, em seguida iniciaram-se as séries do treinamento.

Em seguida os participantes realizaram 30 minutos de TA, por meio de caminhada/corrída em pista de atletismo, com variação da intensidade entre 50-85% VO_2max ou FC reserva. As intensidades do TA foram divididas em 4 fases distintas e variavam durante os 30 minutos, as quais foram alteradas a cada 4 semanas de intervenção (QUADRO 3.2).

Durante as sessões os adolescentes foram monitorados quanto à FC atingida em cada intensidade com auxílio de frequencímetro cardíaco (Polar-T31) e com indicação da Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) proposta por Borg (1998).

QUADRO 3.2 - DETALHAMENTO DE TREINAMENTO COMBINADO

	Exercícios	Inicial	Reajuste
		1ª a 8ª semanas série x repetições	9ª a 12ª semanas série x repetições
Aquecimento	Exercícios variados	10 minutos	
Treinamento resistido (TR) 	Supino	3x10 intervalo 1'	3x8 intervalo 1' 30"
	Puxada alta	3x10 intervalo 1'	3x8 intervalo 1' 30"
	Rosca direta barra <i>Leg Press</i>	3x10 intervalo 1'	3x8 intervalo 1' 30"
	Extensor de joelho	3x10 intervalo 1'	3x8 intervalo 1' 30"
	Flexor de joelho	3x10 intervalo 1'	3x8 intervalo 1' 30"
		Inicial 1ª a 4ª semanas	1º. Reajuste 5ª a 8ª semanas
Treinamento aeróbio (TA) 	I - 65% (5')	I - 65% (5')	I - 70% (3')
	II - 70% (10')	II - 75% (10')	II - 80% (12')
	III - 75% (10')	III - 80% (10')	III - 85% (10')
	IV - 65% (5')	IV - 65% (5')	IV - 70% (5')

3.3.12 Análise Estatística

Foi realizada estatística descritiva dos dados individuais e dos grupos estudados, e a normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de *Kolgomorov-Smirnov*. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções da avaliação do estágio puberal. As comparações das variáveis antropométricas, de composição corporal, do perfil cardiometabólico, de aptidão física e relacionadas à oxidação máxima de gorduras foram distribuídas de acordo com sexo dos adolescentes e analisadas por teste *t de Student* para as variáveis que apresentarem normalidade (com média e desvio padrão) e teste *U-Mann Whitney* para as que não apresentarem distribuição normal (mediana e intervalo interquartil).

Para as comparações das variáveis antropométricas, da composição corporal, do perfil cardiometabólico, da aptidão física e relacionadas à oxidação máxima de gorduras entre os momentos pré e pós (fator tempo) e interação grupos x tempo (fator grupo) foram realizadas por meio do teste de ANOVA modelo *Levene* e para as comparações entre as variáveis que apresentarem distribuição não normal utilizou-se o teste de *Kruskal-Wallis*. O modelo de efeitos aleatórios analisou a interação dos efeitos tempo e grupo e nos casos em a interação foi estatisticamente significativa, realizou-se o teste de efeito separado para cada fator interno (grupo ou tempo). Nas variáveis em que houve efeito significativo na interação grupo x tempo ou tempo após 12 semanas foi realizado teste t pareado e calculado o *cohen's d* com apresentação em gráficos para representação da magnitude observada do efeito (COHEN, 1992). A comparação da magnitude dos efeitos o *effect size (es)* foi classificada em trivial $\leq 0,19$; provavelmente benéfico $\geq 0,20$ a $0,49$; benéfico $\geq 0,50$ - $0,79$; muito benéfico $\geq 0,80$ (COHEN, 1992). As análises foram realizadas no software SPSS versão 19. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$.

3.4 RESULTADOS

A amostra total participante do estudo foi composta por 203 adolescentes de ambos os sexos. Durante o desenvolvimento da pesquisa e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 41 adolescentes deixaram de compor a amostra: três não apresentaram R abaixo de 0,82 durante a avaliação cardiorrespiratória; cinco não

realizaram todas as avaliações previstas na fase inicial; vinte e três apresentaram alguma intercorrência que impossibilitou continuidade das intervenções e/ou avaliações (desistência, transferência de colégio e outros); e, dez não obtiveram frequência nos treinamentos acima de 60%. Diante disto, 162 adolescentes compuseram as análises estatísticas, conforme fluxograma final do estudo 1 (FIGURA 3.2).

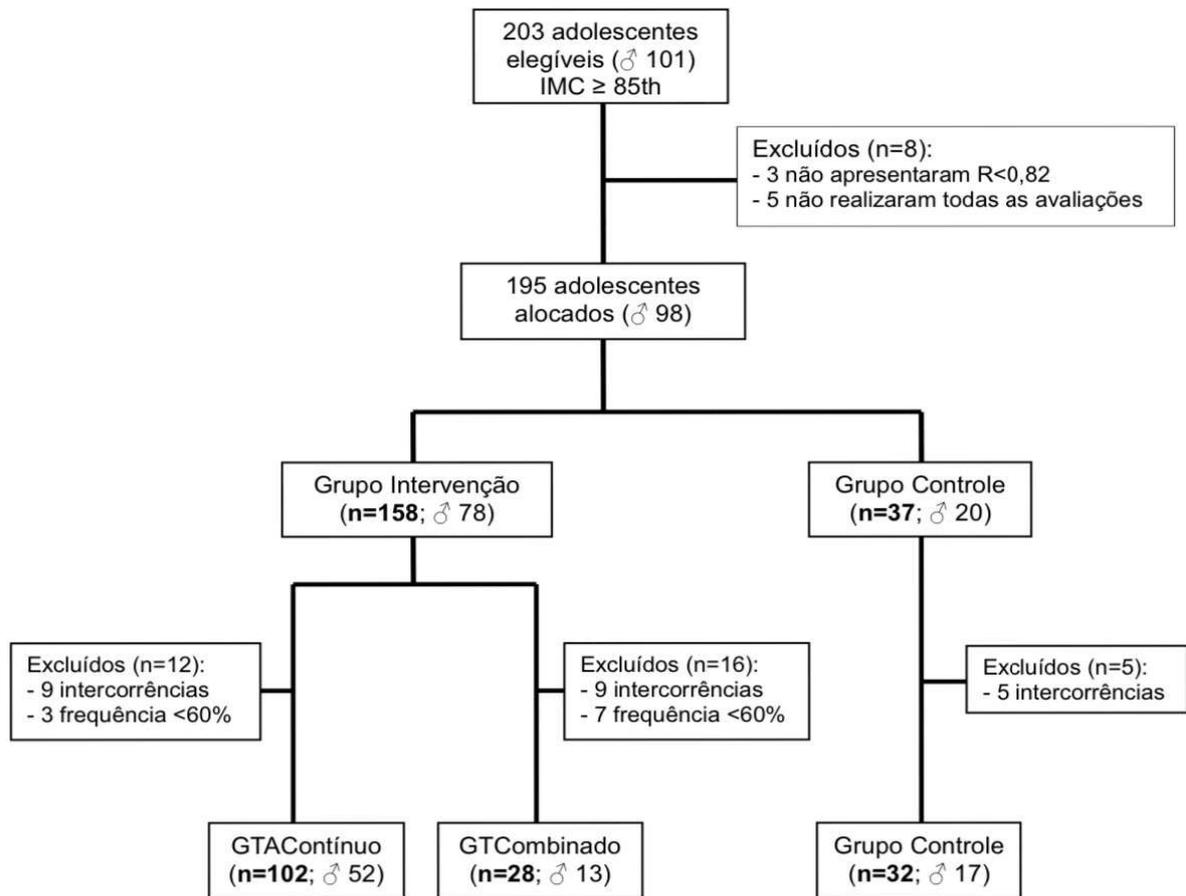


Figura 3.2. Fluxograma final do estudo 1.

A Tabela 3.1 apresenta o perfil geral das variáveis antropométricas, da composição corporal e de perfil cardiometabólico da amostra dividida de acordo com o sexo dos adolescentes: 80 do sexo feminino (49,4%) e 82 adolescentes do sexo masculino (50,6%). Quanto à avaliação do estágio puberal, nas meninas 2 (2,5%) foram classificadas como púberes e 78 (97,5%) pós-púberes; nos meninos 6 (7,31%) classificados como púberes e 76 (92,69%) pós-púberes, com semelhança proporcional entre os grupos ($p=0,27$).

Os meninos apresentaram maior estatura ($p=0,01$), MLG ($p<0,01$) e QUICKI ($p<0,01$), enquanto que as meninas possuíram maior RCEst ($p<0,01$), %MG ($p<0,01$) e TG ($p=0,04$). Não houve diferenças significativas entre os grupos para as demais variáveis antropométricas, da composição corporal e do perfil cardiometabólico.

TABELA 3.1 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DE ACORDO COM O SEXO DA AMOSTRA

	Meninas (n=80)	Meninos (n=82)	
Antropométricas			
Tanner (4/5)	(2/78)	(6/76)	0,27 ^{##}
Idade (anos)	14,15 ± 1,50	13,99 ± 1,49	0,48
MC (kg)	75,97 ± 12,90	80,06 ± 14,75	0,07
Estatura (cm) [#]	1,59 (0,07)	1,64 (0,11)	0,01
IMC (kg/m ²)	29,58 ± 3,62	29,28 ± 2,72	0,55
IMC-z [#]	2,31 (0,54)	2,26 (0,48)	0,10
CA (cm)	99,05 ± 8,81	96,92 ± 9,00	0,13
RCEst	0,62 ± 0,05	0,59 ± 0,04	<0,01
Composição corporal			
MG (kg)	35,37 ± 10,44	33,05 ± 10,34	0,16
MLG (kg)	40,70 ± 4,77	46,78 ± 8,89	<0,01
%MG [#]	45,77 (6,32)	40,87 (7,68)	<0,01
Perfil cardiometabólico			
PAS (mmHg)	105,78 ± 13,26	109,19 ± 15,38	0,13
PAD (mmHg)	68,90 ± 11,11	69,40 ± 11,66	0,77
GLI (mg/dL)	88,49 ± 8,20	89,67 ± 8,85	0,37
INS (μUI/mL)	16,10 ± 6,19	14,26 ± 6,38	0,06
HOMA-IR	3,631 ± 0,70	3,442 ± 0,69	0,08
QUICKI	0,3159 ± 0,019	0,3232 ± 0,015	<0,01
CT (mg/dL)	162,53 ± 31,90	155,71 ± 29,67	0,16
HDL-c (mg/dL)	48,63 ± 7,11	48,92 ± 6,56	0,78
LDL-c (mg/dL)	88,54 ± 18,24	84,36 ± 19,68	0,16
TG (mg/dL)	97,48 ± 11,75	93,50 ± 12,96	0,04

Nota: [#] variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *U-Mann Whitney*); ^{##} teste exato de Fisher; MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal score z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; $p\leq 0,05$.

As variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras estão apresentadas na Tabela 3.2. As médias de VO₂max absoluto ($p<0,01$) e FATMAX ($p<0,01$) foram significativamente maiores nos meninos em comparação às meninas. Não houve diferença significativa entre na FC_{REP}, FC_{max}, VO₂max relativo à MLG, FC_{FATMAX}, R_{FATMAX} e Zona de FATMAX entre meninos e meninas.

TABELA 3.2 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DE ACORDO COM O SEXO DA AMOSTRA

	Meninas (n=80)	Meninos (n=82)	p
Aptidão física			
FC _{REP} (bpm)	80,75 ± 6,28	79,58 ± 4,30	0,17
FC _{MAX} (bpm)	193,70 ± 8,78	193,59 ± 5,75	0,93
VO ₂ max (L/min)	2,604 ± 0,38	2,903 ± 0,35	<0,01
VO ₂ max/MLG (ml/kg.min)	64,59 ± 11,34	64,76 ± 16,04	0,93
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)			
FC _{FATMAX}	139,30 ± 13,85	140,38 ± 14,30	0,62
R _{FATMAX}	0,795 ± 0,021	0,796 ± 0,023	0,91
FATMAX (kcal/min)	7,628 ± 1,37	8,740 ± 2,66	<0,01
Zona de FATMAX (%)	0,52 ± 0,12	0,53 ± 0,13	0,51

Nota: FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; p≤0,05.

A Tabela 3.3 expõe as variáveis antropométricas, da composição corporal e perfil cardiometabólico da amostra dividida entre os grupos intervenção e grupo controle. Na amostra total, os três grupos foram semelhantes quanto à idade e estatura. Não houve diferença significativa entre os grupos para as variáveis antropométricas, da composição corporal e relacionadas ao perfil cardiometabólico.

Tanto entre as meninas, quanto entre os meninos, divididos entre os grupos intervenção e grupo controle não se observaram diferenças significativas de idade e estatura. Também não foram encontradas diferenças significativas para as variáveis antropométricas, da composição corporal e às relacionadas ao perfil cardiometabólico.

TABELA 3.3 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE

	GTContínuo			GTCombinado			GControle			total	♀	♂
	total (n=102)	meninas (n=50)	meninos (n=52)	total (n=28)	meninas (n=15)	meninos (n=13)	total (n=32)	meninas (n=15)	meninos (n=17)			
Antropométricas												
Idade (anos)	13.80 ± 1.71	13.85 ± 1.74	13.74 ± 1.70	14.58 ± 0.71	14.58 ± 0.71	14.42 ± 0.94	14.55 ± 0.88	14.59 ± 0.72	14.52 ± 1.03	0,10	0,10	0,21
MC (kg)	77.41 ± 15.4	75.94 ± 14.38	78.83 ± 16.49	78.55 ± 11.07	79.35 ± 11.45	77.63 ± 11.01	79.57 ± 11.05	76.03 ± 11.25	82.70 ± 10.18	0,73	0,52	0,57
Estatura (m) [#]	1.60 (0.10)	1.59 (0.07)	1.64 (0.12)	1.63 (0.06)	1.61 (0.05)	1.65 (0.06)	1.65 (0.07)	1.60 (0.07)	1.65 (0.05)	0,26	0,40	0,67
IMC (kg/m ²)	29.13 ± 4.66	29.82 ± 4.05	28.95 ± 2.63	28.39 ± 3.50	29.44 ± 3.16	29.27 ± 3.02	28.06 ± 4.13	29.76 ± 2.61	29.99 ± 2.69	0,90	0,85	0,39
IMC-z [#]	2.38 (0,53)	2,48 (0,54)	2,35 (0,49)	2,05 (0,47)	2,34 (0,50)	2,03 (0,39)	2,19 (0,47)	2,17 (0,46)	2,35 (0,48)	0,07	0,27	0,10
CA (cm)	97.87 ± 10.4	98.91 ± 10.53	96.87 ± 10.33	98.14 ± 6.27	99.54 ± 5.30	96.26 ± 7.17	98.15 ± 5.15	98.99 ± 4.51	97.50 ± 5.65	0,98	0,96	0,84
RCEst	0.606 ± 0.05	0.621 ± 0.05	0.590 ± 0.04	0.601 ± 0.04	0.615 ± 0.04	0.583 ± 0.04	0.601 ± 0.03	0.618 ± 0.03	0.587 ± 0.03	0,85	0,90	0,85
Composição corporal												
MG (kg)	33,60 ± 11,1	34,53 ± 11,96	32,70 ± 10,39	35,30 ± 7,67	34,34 ± 7,12	36,41 ± 8,41	35,16 ± 10,15	34,99 ± 10,07	35,30 ± 10,53	0,63	0,98	0,40
MLG (kg)	43,81 ± 7,79	41,41 ± 4,13	46,13 ± 9,62	42,92 ± 8,01	40,58 ± 6,31	45,62 ± 9,12	44,41 ± 7,63	41,04 ± 7,23	47,39 ± 6,85	0,75	0,85	0,84
%MG [#]	41,99 (7,08)	43,59 (6,97)	41,02 (6,88)	45,51 (7,06)	45,17 (7,13)	45,84 (6,82)	46,47 (8,75)	47,51 (8,62)	46,10 (8,81)	0,13	0,46	0,07
Perfil cardiometabólico												
PAS (mmHg)	107,9 ± 14,3	106,78 ± 14,2	109,15 ± 14,4	109,39 ± 13,9	107,12 ± 10,7	112,41 ± 17,3	104,32 ± 15,1	100,68 ± 11,5	107,1 ± 17,2	0,34	0,28	0,66
PAD (mmHg)	70,14 ± 10,5	69,60 ± 10,1	70,67 ± 10,9	68,85 ± 12,4	67,37 ± 9,2	70,83 ± 15,1	66,25 ± 13,1	68,14 ± 16,0	64,77 ± 10,6	0,23	0,75	0,16
GLI (mg/dL)	89,02 ± 8,38	88,19 ± 8,42	89,83 ± 8,34	88,52 ± 7,58	89,26 ± 7,84	87,54 ± 7,43	89,77 ± 9,20	88,68 ± 8,30	90,62 ± 9,99	0,84	0,89	0,61
INS (μUI/mL)	15,24 ± 7,10	16,68 ± 6,93	13,86 ± 7,06	15,03 ± 4,85	15,64 ± 4,75	14,21 ± 5,08	15,05 ± 4,86	14,55 ± 4,66	15,44 ± 5,11	0,98	0,50	0,66
HOMA-IR	3,550 ± 0,70	3,665 ± 0,74	3,440 ± 0,66	5,532 ± 0,49	3,600 ± 0,54	3,442 ± 0,44	3,492 ± 0,85	3,548 ± 0,77	3,448 ± 0,92	0,91	0,84	0,99
QUICKI	0,3190±0,01	0,3143±0,021	0,3235±0,013	0,3185±0,018	0,3170±0,013	0,3205±0,024	0,3221±0,018	0,3196±0,021	0,3240±0,01	0,67	0,66	0,81
CT (mg/dL)	160,6 ± 31,3	162,34 ± 30,0	159,10 ± 32,8	155,7 ± 39,5	166,33 ± 44,0	141,68 ± 28,6	156,8 ± 18,9	158,84 ± 22,7	155,2 ± 15,7	0,68	0,81	0,18
HDL-c (mg/dL)	48,20 ± 7,25	47,97 ± 7,74	48,43 ± 6,81	49,19 ± 6,02	47,85 ± 6,32	50,85 ± 5,39	50,28 ± 5,94	51,86 ± 4,70	49,05 ± 6,62	0,31	0,17	0,51
LDL-c (mg/dL)	87,10±20,41	89,10 ± 18,1	85,17 ± 22,3	84,01 ± 19,89	87,90 ± 21,8	78,80 ± 16,3	86,41 ± 13,17	87,26 ± 14,8	85,74 ± 12,0	0,75	0,93	0,57
TG (mg/dL)	95,50±12,87	97,02 ± 13,60	94,05 ± 12,09	95,94 ± 11,93	98,71 ± 8,03	94,24 ± 15,35	94,92 ± 12,12	97,71±8,02	92,76±14,39	0,95	0,88	0,87

Nota: [#] variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *Kruskal-Wallis*); ♂= meninos vs meninos; ♀= meninas vs meninas; Idade mat som= idade maturacional somática; MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; p≤0,05.

As variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras da amostra dividida entre os grupos intervenção e grupo controle estão exibidas na Tabela 3.4. Tanto na amostra geral, quando entre meninos e meninas, não foram encontradas diferenças significativas entre as médias dos grupos para as variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras.

TABELA 3.4 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE

	GTAContínuo			GTCombinado			GControle			total	♀	♂
	total (n=102)	meninas (n=50)	meninos (n=52)	total (n=28)	meninas (n=15)	meninos (n=13)	total (n=32)	meninas (n=15)	meninos (n=17)			
Aptidão física												
FC _{REP} (bpm)	80,09 ± 6,53	80,60 ± 7,73	79,61 ± 5,15	80,82 ± 2,34	81,06 ± 2,69	80,53 ± 1,89	79,74 ± 2,55	80,92 ± 2,46	78,76 ± 2,25	0,72	0,96	0,53
FC _{max} (bpm)	193,2 ± 8,28	193,0 ± 9,97	193,4 ± 6,29	194,2 ± 4,20	194,8 ± 4,19	193,4 ± 4,25	194,3 ± 6,64	194,7 ± 8,24	194,0 ± 5,22	0,69	0,68	0,93
VO ₂ max (L/min)	2,760 ± 0,40	2,616 ± 0,34	2,899 ± 0,41	2,736 ± 0,51	2,613 ± 0,64	2,901 ± 0,19	2,789 ± 0,32	2,621 ± 0,31	2,919 ± 0,27	0,88	0,99	0,97
VO ₂ max/MLG (ml/kg.min)	64,74 ± 14,40	63,76 ± 10,28	65,69 ± 17,53	65,06 ± 15,61	67,39 ± 13,61	62,37 ± 17,83	64,10 ± 10,56	64,53 ± 12,62	63,71 ± 8,74	0,96	0,56	0,77
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)												
FC _{FATMAX}	139,3 ± 14,4	138,5 ± 14,4	140,1 ± 14,5	141,6 ± 11,4	141,6 ± 10,8	141,5 ± 12,7	139,9 ± 15,1	139,4 ± 15,4	140,2 ± 15,2	0,74	0,73	0,95
R _{FATMAX}	0,792 ± 0,01	0,791 ± 0,01	0,793 ± 0,01	0,802 ± 0,04	0,799 ± 0,03	0,806 ± 0,04	0,799 ± 0,02	0,804 ± 0,01	0,796 ± 0,02	0,74	0,12	0,20
FATMAX (kcal/min)	8,290 ± 2,19	7,621 ± 1,49	8,933 ± 2,56	7,896 ± 2,26	7,594 ± 1,02	8,299 ± 3,29	8,132 ± 2,14	7,689 ± 1,34	8,477 ± 2,59	0,69	0,92	0,68
Zona de FATMAX (%)	0,52 ± 0,13	0,51 ± 0,14	0,53 ± 0,11	0,53 ± 0,10	0,53 ± 0,09	0,54 ± 0,11	0,52 ± 0,14	0,51 ± 0,15	0,53 ± 0,14	0,92	0,93	0,95

Nota: ♂= meninos vs meninos; ♀= meninas vs meninas; FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; p≤0,05.

Os meninos apresentaram maior média de gasto calórico por sessão de treino em comparação às meninas ($p < 0,01$). Entretanto, ao estratificar a amostra de acordo com os protocolos de intervenção, a média do gasto calórico entre GTAContínuo e GTCombinado foi semelhante em ambos os sexos ($p > 0,05$). Contudo, a $FC_{MÉDIA}$ durante a sessão de treinamento foi maior no GTCombinado em comparação ao GTAContínuo, tanto entre meninas ($p = 0,00$), quanto entre meninos ($p = 0,00$) (TABELA 3.5).

TABELA 3.5 – CARACTERÍSTICAS DO GASTO CALÓRICO DE ACORDO COM CADA TIPO DE INTERVENÇÃO (GTAContínuo X GTCombinado)

	GTAContínuo (n=102)			GTCombinado (n=28)		p
	Sexo	n	Média ± DP	n	Média ± DP	
Gasto calórico (kcal/sessão)	♀	50	497,16 ± 35,1	15	482,53 ± 44,8	0,19
$FC_{MÉDIA}$ (bpm)			133,63 ± 7,37		146,45 ± 3,80	0,00
Gasto calórico kcal/sessão)	♂	52	534,46 ± 21,2 ^a	13	523,01 ± 21,3 ^a	0,09
$FC_{MÉDIA}$ (bpm)			133,27 ± 6,76		147,01 ± 5,95	0,00

Nota: Gasto calórico= média de gasto calórico por sessão de treinamento; $FC_{MÉDIA}$ = frequência cardíaca média durante sessão de treinamento; ^amédia ♂ > média ♀; $p \leq 0,05$.

A Tabela 3.6 apresenta as variáveis antropométricas, da composição corporal e cardiometabólicas pré e pós intervenção da amostra das adolescentes do sexo feminino subdivididas entre os grupos de intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle). Não houve diferença significativa destas variáveis entre os grupos antes da intervenção de exercício ($p > 0,05$). Após 12 semanas de intervenção, segundo a ANOVA mista de duas vias com medidas repetidas, identificaram-se interações grupo x tempo no GTAContínuo com maior redução de MC ($F=6,71$; $p < 0,00$), IMC ($F=10,64$; $p < 0,00$), IMC-z ($F=4,19$; $p < 0,01$), e, aumento de HDL-c ($F=7,76$; $p < 0,00$). Além disso, no GTCombinado houve maior redução de MG ($F=5,72$; $p < 0,01$) e %MG ($F=6,61$; $p < 0,00$), e, maior aumento de MLG ($F=7,73$; $p < 0,00$) e QUICKI ($F=7,24$; $p < 0,00$).

Contudo, foram observadas interações no fator tempo para maior redução no GTAContínuo para MC ($T=17,19$; $p < 0,00$), IMC ($T=46,96$; $p < 0,00$), IMC-z ($T=28,92$; $p < 0,00$), TG ($T=2,99$; $p = 0,04$) e INS ($T=3,88$; $p < 0,05$), ao passo que houve aumento de HDL-c ($T=7,76$; $p = 0,00$). Ainda em relação ao fator tempo, no GTCombinado, em relação ao GTAContínuo e GControle, houve maior redução de CA ($T=16,27$; $p < 0,00$), RCEst ($T=26,06$; $p < 0,00$), MG ($T=24,96$; $p < 0,00$), %MG

($T=36,49$; $p<0,00$) e HOMA-IR ($T=11,65$; $p<0,00$), e, aumento da MLG ($T=26,33$; $p<0,00$) e QUICKI ($T=6,50$; $p<0,01$). Além disso, constatou-se aumento significativo de estatura no GTContínuo e GControle ($T=25,85$; $p=0,00$). Não foram encontrados efeitos significativos em qualquer fator de tempo ou interação grupo x tempo para as variáveis PAS, PAS, GLI, CT e LDL-c após as 12 semanas ($p>0,05$).

TABELA 3.6 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DOS ADOLESCENTES DO SEXO FEMININO

	GTAContínuo (n=50)			GTACombinado (n=15)			GControle (n=15)			T	p	GXT	p
	pré	pós	p	pré	pós	p	pré	pós	p				
Antropométricas													
MC (kg)	75,94 ± 14,38	74,12 ± 14,14	0,00	79,35 ± 11,45	78,39 ± 10,84	0,01	76,03 ± 11,25	76,31 ± 11,55	0,83	17,19	0,00	6,71	0,00
Estatura (m) [#]	1,59 (0,08)	1,60 (0,08)	0,00	1,62 (0,05)	1,63 (0,05)	0,10	1,60 (0,08)	1,61 (0,07)	0,03	25,85	0,00	2,14	0,13
IMC (kg/m ²)	29,82 ± 4,05	28,78 ± 3,99	0,00	29,44 ± 3,16	29,00 ± 2,94	0,00	29,27 ± 2,61	29,15 ± 2,63	0,36	24,32	0,00	3,15	0,00
IMC-z [#]	2,48 (0,54)	2,30 (0,60)	0,00	2,34 (0,50)	2,21 (0,47)	0,01	2,17 (0,46)	2,18 (0,47)	0,23	20,69	0,00	5,51	0,02
CA (cm)	98,92 ± 10,54	96,47 ± 10,54	0,00	99,54 ± 5,49	97,59 ± 6,06	0,03	99,05 ± 4,34	98,17 ± 5,47	0,31	16,27	0,00	1,29	0,28
RCEst	0,62 ± 0,06	0,60 ± 0,06	0,00	0,61 ± 0,04	0,60 ± 0,04	0,01	0,62 ± 0,03	0,61 ± 0,04	0,14	26,06	0,00	1,74	0,18
Composição corporal													
MG (kg)	34,53 ± 11,96	32,74 ± 11,84	0,00	34,34 ± 7,12	32,18 ± 6,86	0,00	34,99 ± 10,07	35,11 ± 10,20	0,94	24,69	0,00	5,72	0,01
MLG (kg)	41,41 ± 4,13	42,17 ± 3,93	0,00	40,58 ± 6,31	42,54 ± 6,30	0,00	41,04 ± 7,23	41,20 ± 7,65	0,96	26,33	0,00	7,73	0,00
%MG [#]	44,35 (6,98)	42,49 (7,38)	0,00	48,07 (3,70)	45,81 (3,15)	0,00	48,22 (4,65)	48,17 (4,75)	0,92	32,49	0,00	6,61	0,00
Perfil cardiometabólico													
PAS (mmHg)	106,78 ± 14,30	105,42 ± 12,04	0,45	106,93 ± 11,05	105,13 ± 3,94	0,58	101,30 ± 11,35	101,41 ± 10,55	0,97	0,38	0,54	0,10	0,90
PAD (mmHg)	69,60 ± 10,14	67,90 ± 8,40	0,19	67,20 ± 9,59	65,61 ± 4,46	0,50	68,27 ± 15,49	68,33 ± 12,20	0,98	0,82	0,37	0,22	0,80
GLI (mg/dL)	88,19 ± 8,43	86,94 ± 6,27	0,22	90,35 ± 6,77	87,62 ± 6,58	0,14	87,64 ± 8,97	87,62 ± 6,68	0,99	2,04	0,16	0,54	0,58
INS (μUI/mL)	16,68 ± 6,94	14,98 ± 7,00	0,03	15,73 ± 4,91	13,79 ± 3,76	0,18	14,53 ± 4,49	13,93 ± 3,61	0,67	3,89	0,05	0,28	0,76
HOMA-IR	3,673 ± 0,74	3,222 ± 0,84	0,00	3,646 ± 0,51	3,130 ± 0,66	0,00	3,503 ± 0,78	3,526 ± 0,84	0,92	11,65	0,00	2,89	0,06
QUICKI	0,3144 ± 0,0212	0,3259 ± 0,0227	0,00	0,3161 ± 0,0138	0,3308 ± 0,0279	0,00	0,3204 ± 0,0207	0,3127 ± 0,0193	0,11	6,50	0,01	7,24	0,00
CT (mg/dL)	162,35 ± 30,02	161,29 ± 30,68	0,67	168,11 ± 44,97	162,29 ± 30,91	0,19	157,57 ± 22,50	157,98 ± 19,45	0,93	0,92	0,34	0,58	0,56
HDL-c (mg/dL)	47,98 ± 7,74	52,39 ± 7,32	0,00	47,77 ± 6,53	46,76 ± 6,35	0,50	51,67 ± 4,60	51,00 ± 6,03	0,65	1,45	0,23	7,76	0,00
LDL-c (mg/dL)	89,11 ± 18,18	89,08 ± 22,69	0,99	88,96 ± 22,21	87,96 ± 17,32	0,79	86,26 ± 14,88	86,98 ± 14,08	0,84	0,00	0,96	0,06	0,95
TG (mg/dL)	97,02 ± 13,60	94,27 ± 15,05	0,04	98,56 ± 8,30	97,57 ± 10,93	0,68	97,93 ± 7,78	95,37 ± 7,65	0,29	2,99	0,09	0,21	0,81

Nota: [#] variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *Kruskal-Wallis*); GTAContínuo= grupo treinamento aeróbico contínuo; GTACombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; T= efeito do tempo; GXT= efeito grupo x tempo; MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; p≤0,05.

Em relação às variáveis relacionadas à aptidão física e oxidação máxima de gorduras, não houve diferença significativa entre os grupos antes da intervenção de exercício ($p > 0,05$). Após 12 semanas, segundo a ANOVA mista de duas vias com medidas repetidas, interações grupo x tempo no GTAContínuo com aumento mais significativo de $VO_2\text{max}$ absoluto ($F=4,01$; $p < 0,02$), $VO_2\text{max}$ relativo à MLG ($F=6,98$; $p < 0,00$) e FATMAX ($F=3,28$; $p < 0,04$) em comparação ao GTCombinado e GControle.

Ademais, foram observadas interações no fator tempo para maiores reduções no GTAContínuo para FC_{REP} ($T=11,41$; $p=0,00$) e aumento de FC_{MAX} ($T=7,10$; $p=0,01$), $VO_2\text{max}$ absoluto ($T=15,09$; $p=0,00$), $VO_2\text{max}$ relativo à MLG ($T=0,87$; $p=0,00$), FATMAX ($T=12,72$; $p=0,00$) e zona de FATMAX ($F=0,58$; $p=0,04$). Por fim, observou-se maior redução no GTCombinado para FC_{MAX} ($T=7,10$; $p=0,01$) (TABELA 3.7).

TABELA 3.7 — VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DOS ADOLESCENTES DO SEXO FEMININO

	GTContínuo (n=50)			GTCombinado (n=15)			GControle (n=15)			T	p	GXT	p
	pré	pós	p	pré	pós	p	pré	pós	p				
Aptidão física													
FC _{REP} (bpm)	80,60 ± 7,74	76,05 ± 8,05	0,00	80,87 ± 2,67	77,40 ± 2,35	0,06	81,13 ± 2,50	79,80 ± 2,60	0,47	11,41	0,00	1,21	0,30
FC _{MAX} (bpm)	193,04 ± 10,00	191,10 ± 7,43	0,02	195,60 ± 3,14	192,27 ± 2,69	0,03	194,00 ± 8,41	193,06 ± 3,87	0,54	7,10	0,01	0,62	0,54
VO ₂ max (L/min)	2,62 ± 0,34	2,85 ± 0,29	0,00	2,58 ± 0,54	2,72 ± 0,41	0,04	2,59 ± 0,33	2,61 ± 0,28	0,75	15,09	0,00	4,01	0,02
VO ₂ max/MLG	63,76 ± 10,28	68,07 ± 9,13	0,00	67,39 ± 13,6	66,87 ± 11,58	0,75	64,53 ± 12,62	64,81 ± 11,79	0,92	0,87	0,36	3,98	0,02
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)													
FC _{FATMAX}	138,51 ± 14,41	138,71 ± 10,79	0,89	143,20 ± 9,31	144,06 ± 16,97	0,75	138,07 ± 15,81	137,52 ± 14,25	0,84	0,02	0,90	0,07	0,93
R _{FATMAX}	0,79 ± 0,02	0,80 ± 0,02	0,25	0,80 ± 0,04	0,81 ± 0,01	0,33	0,81 ± 0,01	0,80 ± 0,03	0,33	0,60	0,44	1,64	0,20
FATMAX (kcal/min)	7,62 ± 1,50	8,46 ± 1,52	0,00	7,64 ± 1,04	8,18 ± 1,25	0,05	7,64 ± 1,32	7,71 ± 1,35	0,79	12,72	0,00	3,28	0,04
Zona de FATMAX (%)	0,52 ± 0,14	0,55 ± 0,10	0,04	0,54 ± 0,08	0,58 ± 0,15	0,16	0,51 ± 0,15	0,51 ± 0,14	0,99	2,79	0,10	0,58	0,56

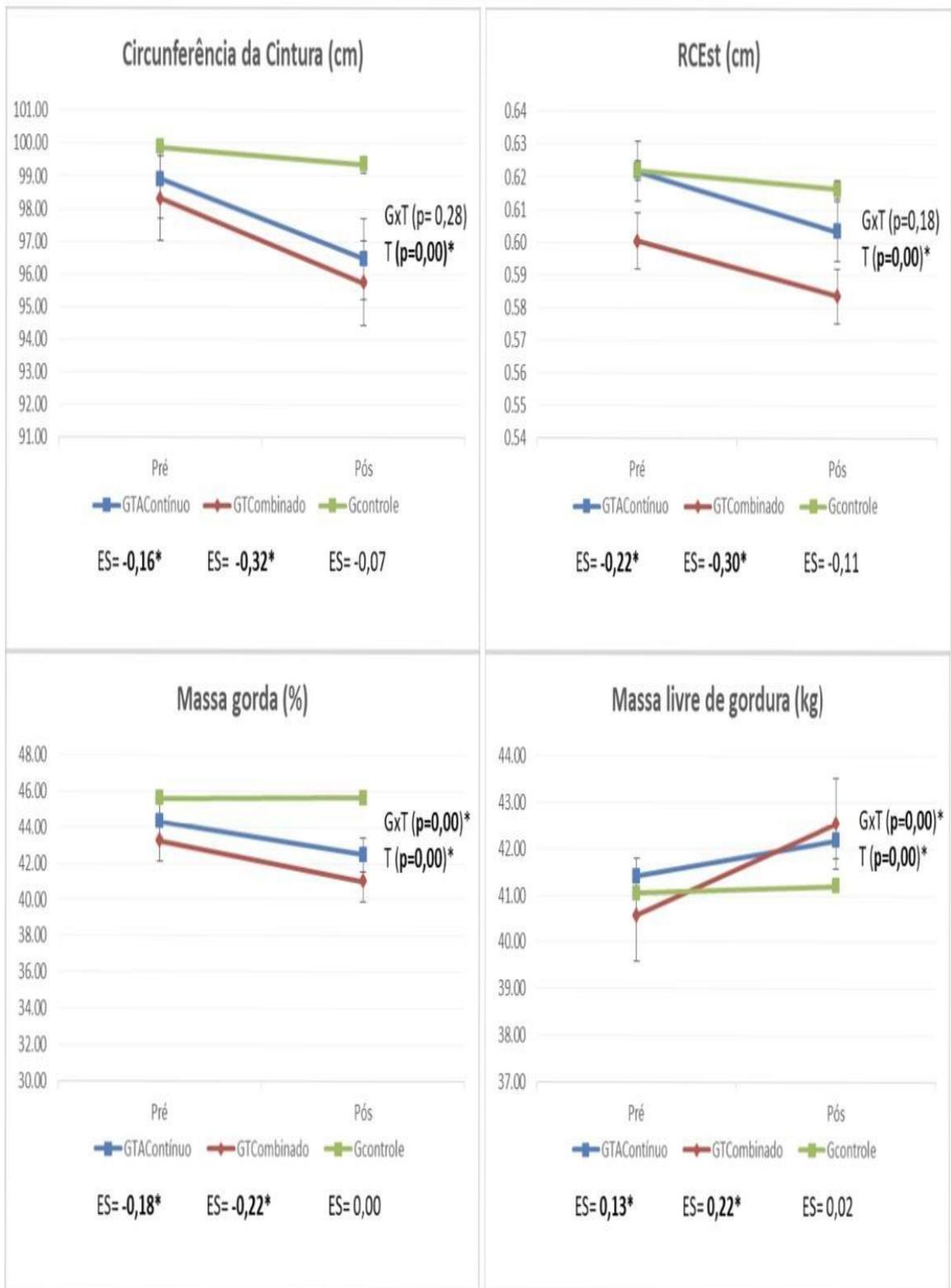
Nota: GTContínuo= grupo treinamento aeróbico contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; T= efeito do tempo; GXT= efeito grupo x tempo; FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; p≤0,05.

Nas meninas, em relação ao efeito de 12 semanas de intervenção, houve interação fator tempo na diminuição da CA (GTCombinado; $es=-0,32$; efeito provavelmente benéfico > GTAContínuo; $es=-0,16$; efeito trivial) e RCEst (GTCombinado; $es=-0,30$; efeito provavelmente benéfico > GTAContínuo; $es=-0,22$; efeito provavelmente benéfico), e, interação grupo x tempo para diminuição do %MG (GTCombinado; $es=-0,22$; efeito provavelmente benéfico > GTAContínuo; $es=-0,18$; efeito trivial) e a aumento MLG (GTCombinado; $es=0,22$; efeito provavelmente benéfico > GTAContínuo; $es=0,13$; efeito trivial) (GRÁFICO 3.1).

Entre as variáveis cardiometabólicas, houve interação fator tempo na diminuição da insulina (GTAContínuo; $es=-0,17$; efeito trivial) e HOMA-IR (GTCombinado; $es=0,82$; efeito muito benéfico > GTAContínuo; $es=-0,40$; efeito provavelmente benéfico), e, interação grupo x tempo para aumento de QUICKI (GTCombinado; $es=0,69$; efeito benéfico > GTAContínuo; $es=0,37$; efeito provavelmente benéfico) e HDL-c (GTAContínuo; $es=-0,41$; efeito provavelmente benéfico) (GRÁFICO 3.2).

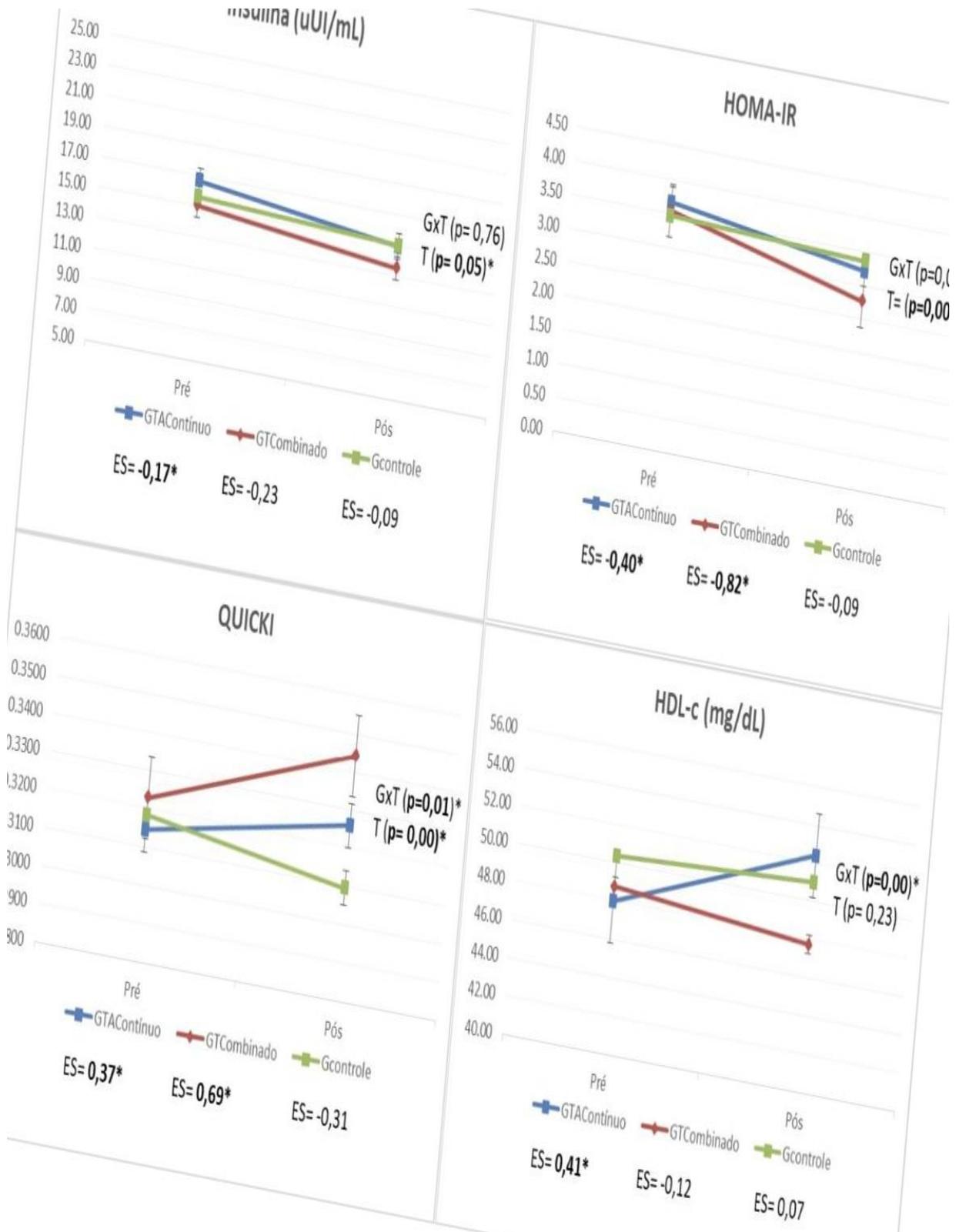
Entre as variáveis relacionadas à aptidão cardiorrespiratória observou-se interação fator tempo na diminuição da FC_{REP} (GTAContínuo; $es=-0,41$; efeito provavelmente benéfico), e, interação grupo x tempo para aumento do VO_2max absoluto (GTAContínuo, $es=0,51$, efeito benéfico > GTACombinado, $es=0,29$, efeito provavelmente benéfico), VO_2max relativo à MLG (GTAContínuo; $es=-0,31$; efeito provavelmente benéfico) e FATMAX (GTAContínuo, $es=0,39$, efeito provavelmente benéfico > GTACombinado, $es=0,22$, efeito provavelmente benéfico) (GRÁFICO 3.3).

GRÁFICO 3.1 – CA, RCEst, %MG e MLG PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO FEMININO



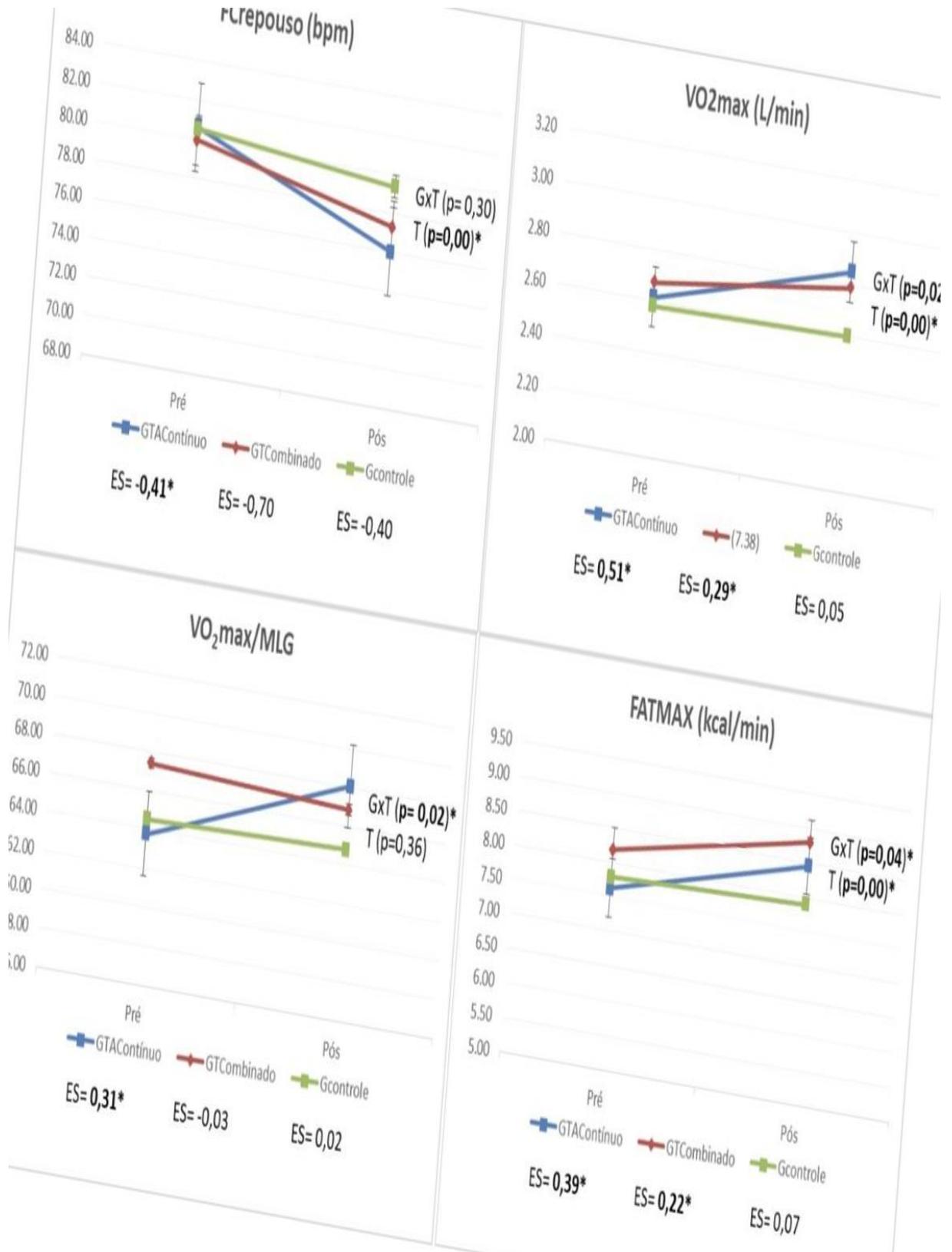
Nota: GTAContínuo= grupo treinamento aeróbico contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; Variáveis expressas como média e desvio padrão; * $p \leq 0,05$.

GRÁFICO 3.2 – INSULINA, HOMA-IR, QUICKI e HDL-C PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO FEMININO



Nota: GTAContínuo= grupo treinamento aeróbico contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; Variáveis expressas como média e desvio padrão; * $p \leq 0,05$.

GRÁFICO 3.3 – FC_{REP} , VO_2max ABSOLUTO, VO_2max RELATIVO À MASSA LIVRE DE GORDURA E $FATMAX$ PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO FEMININO



Nota: GTContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; Variáveis expressas como média e desvio padrão; * $p \leq 0,05$.

A Tabela 3.8 apresenta as variáveis antropométricas, da composição corporal e cardiometabólicas pré e pós intervenção da amostra de adolescentes do sexo masculino subdivididos entre os grupos de intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle). Não houve diferença significativa destas variáveis entre os grupos antes da intervenção de exercício ($p>0,05$). Após 12 semanas de intervenção, segundo a ANOVA mista de duas vias com medidas repetidas, identificaram-se interações grupo x tempo no GTAContínuo com maior redução de MC ($F=38,06$; $p=0,00$), IMC ($F=28,59$; $p=0,00$), IMC-z ($F=13,42$; $p=0,00$), CA ($F=5,77$; $p=0,01$) e RCEst ($F=5,38$; $p=0,01$). Além disso, no GTCombinado houve maior redução de MG ($F=7,13$; $p=0,01$), %MG ($F=3,58$; $p=0,03$) e HOMA-IR ($F=5,20$; $p=0,01$), e, aumento mais significativo de QUICKI ($F=12,82$; $p=0,00$). Por fim, no GControle houve aumento significativo de PAD ($F=5,05$; $p=0,01$).

Contudo, foram observadas interações no fator tempo para maior redução no GTAContínuo para MC ($T=14,35$; $p=0,00$), IMC ($T=24,96$; $p=0,00$), IMC-z ($T=33,07$; $p=0,00$), CA ($T=6,69$; $p=0,01$), RCEst ($T=8,95$; $p=0,00$) e TG ($T=3,01$; $p=0,00$), ao passo que houve aumento de HDL-c ($T=0,29$; $p=0,00$). Contudo, no GTCombinado, em relação ao GTAContínuo e GControle, houve maior redução de MG ($T=5,05$; $p=0,03$), %MG ($T=4,73$; $p=0,03$), PAS ($T=4,36$; $p=0,004$) e HOMA-IR ($T=6,62$; $p=0,01$), e, aumento de QUICKI ($T=17,88$; $p=0,00$). Além disso, constatou-se aumento significativo de estatura no GTContínuo e GControle ($T=7,06$; $p=0,01$). Não foram encontrados efeitos significativos em qualquer fator de tempo ou interação grupo x tempo para as variáveis GLI, INS, CT e LDL-c após as 12 semanas ($p>0,05$).

TABELA 3.8 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DOS ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO

	GTAContínuo (n=52)			GTACombinado (n=13)			GControle (n=17)			T	p	GXT	p
	pré	pós	p	pré	pós	p	pré	pós	p				
Antropométricas													
MC (kg)	78,83 ± 16,49	76,17 ± 16,23	0,00	77,63 ± 11,00	75,98 ± 10,54	0,00	82,70 ± 10,18	83,97 ± 10,27	0,00	14,35	0,00	38,06	0,00
Estatura (m) [#]	1,64 (0,13)	1,65 (0,13)	0,00	1,65 (0,06)	1,65 (0,06)	0,47	1,66 (0,06)	1,67 (0,06)	0,01	7,06	0,01	3,56	0,03
IMC (kg/m ²)	28,95 ± 2,63	27,75 ± 2,70 ^a	0,00	29,27 ± 3,02	28,62 ± 2,77	0,01	30,08 ± 2,69	30,22 ± 2,79	0,08	24,96	0,00	28,59	0,00
IMC-z [#]	2,35 (0,49)	2,16 (0,52)	0,00	2,03 (0,39)	1,90 (0,44)	0,02	2,35 (0,48)	2,29 (0,52)	0,63	33,06	0,00	13,42	0,00
CA (cm)	96,88 ± 10,33	93,78 ± 11,55	0,00	96,89 ± 7,23	95,09 ± 7,81	0,11	97,10 ± 5,55	97,70 ± 4,98	0,44	6,69	0,01	5,77	0,01
RCEst	0,59 ± 0,05	0,57 ± 0,06	0,00	0,59 ± 0,04	0,58 ± 0,05	0,15	0,59 ± 0,04	0,59 ± 0,03	0,79	8,95	0,00	5,38	0,01
Composição corporal													
MG (kg)	32,70 ± 10,39	30,68 ± 11,04	0,00	36,41 ± 8,41	33,90 ± 8,78	0,01	35,30 ± 10,53	36,61 ± 10,16	0,09	5,05	0,03	7,13	0,00
MLG (kg)	46,13 ± 9,62	46,34 ± 10,40	0,63	45,62 ± 9,12	47,01 ± 8,62	0,12	47,39 ± 6,85	47,36 ± 6,50	0,79	2,06	0,15	0,75	0,48
%MG [#]	41,13 (6,89)	39,37 (8,83)	0,00	40,60 (8,22)	37,67 (9,33)	0,02	40,29 (9,82)	41,36 (9,28)	0,35	4,73	0,03	3,58	0,03
Perfil cardiometabólico													
PAS (mmHg)	109,15 ± 14,41	107,25 ± 12,86	0,22	111,92 ± 16,74	105,70 ± 14,64	0,05	107,22 ± 17,78	105,17 ± 17,77	0,69	4,36	0,04	0,93	0,40
PAD (mmHg)	70,67 ± 10,91	68,69 ± 9,87	0,16	70,00 ± 14,85	68,54 ± 10,45	0,60	65,06 ± 10,87	72,47 ± 8,42	0,01	0,82	0,37	5,05	0,01
GLI (mg/dL)	89,84 ± 8,35	88,04 ± 6,53	0,11	88,27 ± 7,58	85,56 ± 5,49	0,21	90,25 ± 10,17	88,12 ± 9,41	0,24	4,71	0,06	0,08	0,92
INS (μUI/mL)	13,86 ± 7,06	13,47 ± 5,33	0,62	15,31 ± 6,26	12,80 ± 3,34	0,12	14,68 ± 4,09	14,22 ± 2,79	0,78	2,12	0,15	0,75	0,47
HOMA-IR	3,443 ± 0,66	3,325 ± 0,82	0,32	3,435 ± 0,42	2,558 ± 0,69 ^{ac}	0,00	3,469 ± 0,95	3,552 ± 0,86	0,62	6,62	0,01	5,20	0,01
QUICKI	0,3235 ± 0,013	0,3318 ± 0,018 ^a	0,00	0,3211 ± 0,023	0,3499 ± 0,015 ^{ac}	0,00	0,3238 ± 0,017	0,3165 ± 0,024	0,20	17,88	0,00	12,82	0,00
CT (mg/dL)	159,10 ± 32,87	155,56 ± 23,61	0,26	141,09 ± 27,50	139,18 ± 18,87	0,76	156,53 ± 15,31	156,03 ± 13,02	0,89	0,48	0,49	0,10	0,90
HDL-c (mg/dL)	48,43 ± 6,82	51,02 ± 7,73	0,00	49,55 ± 6,97	48,64 ± 6,51	0,59	49,94 ± 5,63	49,95 ± 6,92	0,82	0,29	0,59	2,55	0,09
LDL-c (mg/dL)	85,17 ± 22,37	85,64 ± 19,19	0,86	79,28 ± 15,75	80,64 ± 16,36	0,81	85,79 ± 12,45	84,11 ± 13,86	0,73	0,00	0,99	0,10	0,90
TG (mg/dL)	94,06 ± 12,10	90,34 ± 14,61	0,00	92,53 ± 14,73	90,37 ± 14,84	0,39	92,57 ± 14,82	92,48 ± 15,66	0,88	3,01	0,09	0,89	0,41

Nota: [#] variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *Kruskal-Wallis*); GTAContínuo= grupo treinamento aeróbico contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; T= efeito do tempo; GXT= efeito grupo x tempo; MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; %MLG=percentual de massa livre de gordura; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; ^a=diferente do GControle pós, p<0,05; ^b=diferente do GTCombinado pós, p<0,05; ^c=diferente do GTContínuo pós, p≤0,05.

Em relação às variáveis relacionadas à aptidão física e oxidação máxima de gorduras, não houve diferença significativa entre os grupos antes da intervenção de exercício ($p>0,05$). Após 12 semanas de intervenção, segundo a ANOVA mista de duas vias com medidas repetidas, interações grupo x tempo no GTAContínuo com maior aumento da FATMAX ($F=14,45$; $p=0,00$) em comparação ao GTCombinado e GControle.

Ademais, foram observadas interações no fator tempo para maiores reduções no GTAContínuo para FC_{MAX} ($T=3,46$; $p=0,00$) e aumento de VO_2max absoluto ($T=7,46$; $p=0,00$), VO_2max relativo à MLG ($T=2,87$; $p=0,01$), FATMAX ($T=14,45$; $p=0,00$) e zona de FATMAX ($T=15,64$; $p=0,00$). Por fim, observou-se maior redução no GTCombinado para FC_{REP} ($T=10,59$; $p=0,00$). Não foram encontrados efeitos significativos em qualquer fator de tempo ou interação grupo x tempo para as variáveis FC_{FATMAX} , R_{FATMAX} e Zona de FATMAX após as 12 semanas ($p>0,05$) (TABELA 3.9).

TABELA 3.9 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DOS ADOLESCENTES DO SEXO MASCULINO

	GTAContínuo (n=52)			GTCombinado (n=13)			GControle (n=17)			T	p	GXT	p
	pré	pós	p	pré	pós	p	pré	pós	p				
Aptidão física													
FC _{REP} (bpm)	79,62 ± 5,15	76,44 ± 6,79	0,00	80,54 ± 1,90	77,69 ± 2,63	0,05	78,76 ± 2,25	77,94 ± 1,85	0,63	10,59	0,00	1,53	0,22
FC _{MAX} (bpm)	193,48 ± 6,30	191,12 ± 6,18	0,00	193,46 ± 4,25	191,92 ± 5,36	0,27	194,06 ± 5,23	193,71 ± 3,82	0,88	3,46	0,07	1,60	0,21
VO ₂ max (L/min)	2,90 ± 0,41	3,02 ± 0,43	0,00	2,91 ± 0,19	3,03 ± 0,18	0,05	2,92 ± 0,28	2,92 ± 0,26	0,92	7,46	0,00	2,16	0,12
VO ₂ max/MLG (ml/kg.min)	65,69 ± 17,53	68,70 ± 20,33	0,01	62,37 ± 17,83	63,71 ± 15,81	0,44	63,71 ± 8,74	64,21 ± 8,25	0,88	2,87	0,94	0,90	0,40
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)													
FC _{FATMAX}	140,14 ± 14,55	140,53 ± 10,37	0,86	142,46 ± 12,60	143,62 ± 18,36	0,79	139,53 ± 15,41	138,18 ± 15,85	0,70	0,85	0,99	0,12	0,89
R _{FATMAX}	0,79 ± 0,01	0,80 ± 0,02	0,11	0,81 ± 0,04	0,80 ± 0,02	0,35	0,80 ± 0,03	0,81 ± 0,02	0,12	3,47	0,35	1,69	0,19
FATMAX (kcal/min)	8,93 ± 2,56	9,69 ± 2,53	0,00	8,40 ± 3,18	9,19 ± 3,00	0,00	8,41 ± 2,66	8,55 ± 2,57	0,17	15,64	0,00	14,45	0,00
Zona de FATMAX (%)	0,53 ± 0,13	0,56 ± 0,10	0,18	0,55 ± 0,12	0,58 ± 0,17	0,45	0,53 ± 0,14	0,52 ± 0,15	0,73	0,60	0,43	0,50	0,61

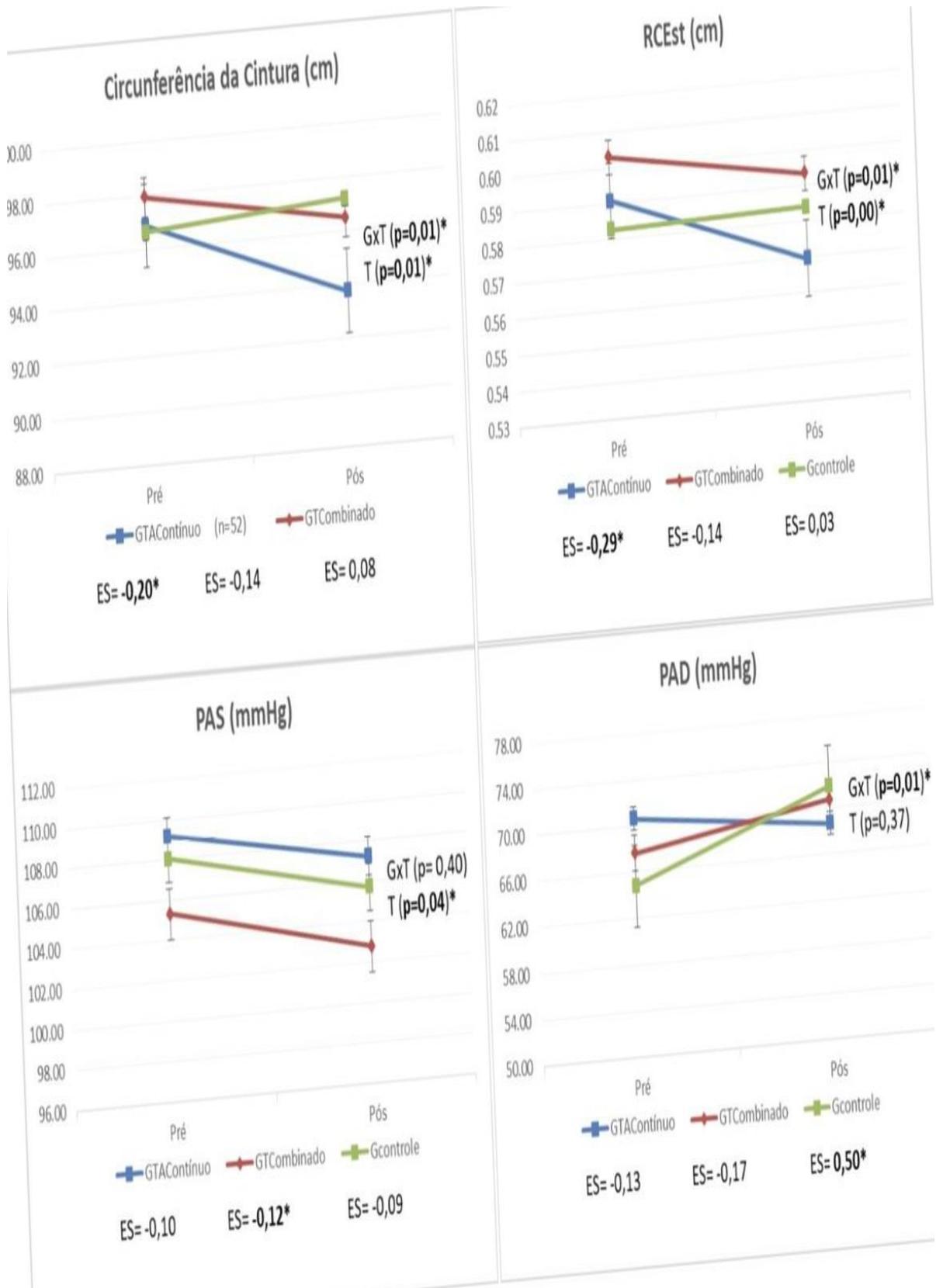
Nota: GTAContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; T= efeito do tempo; GXT= efeito grupo x tempo; FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; p<0,05; ^d=diferente do GControle pós, p≤0,05; ^e=diferente do GTCombinado pós, p≤0,05; ^f=diferente do GTContínuo pós, p≤0,05.

Nas meninas, em relação ao efeito de 12 semanas de intervenção, houve interação fator tempo na diminuição da PAD (GTCombinado; $es=-0,12$; efeito trivial) e interação grupo x tempo para diminuição de CA (GTAContínuo; $es=-0,20$; efeito provavelmente benéfico) e RCEst (GTAContínuo; $es=-0,29$; efeito provavelmente benéfico), e, aumento de PAD (GControle; $es=0,50$; efeito prejudicial) (GRÁFICO 3.4).

Entre as variáveis de composição corporal e cardiometabólicas, houve interação grupo x tempo para diminuição de %MG (GTCombinado; $es=-0,22$; efeito provavelmente benéfico > GTAContínuo; $es=-0,18$; efeito trivial) e HOMA-IR (GTCombinado; $es=-0,77$; efeito benéfico) (GRÁFICO 3.5).

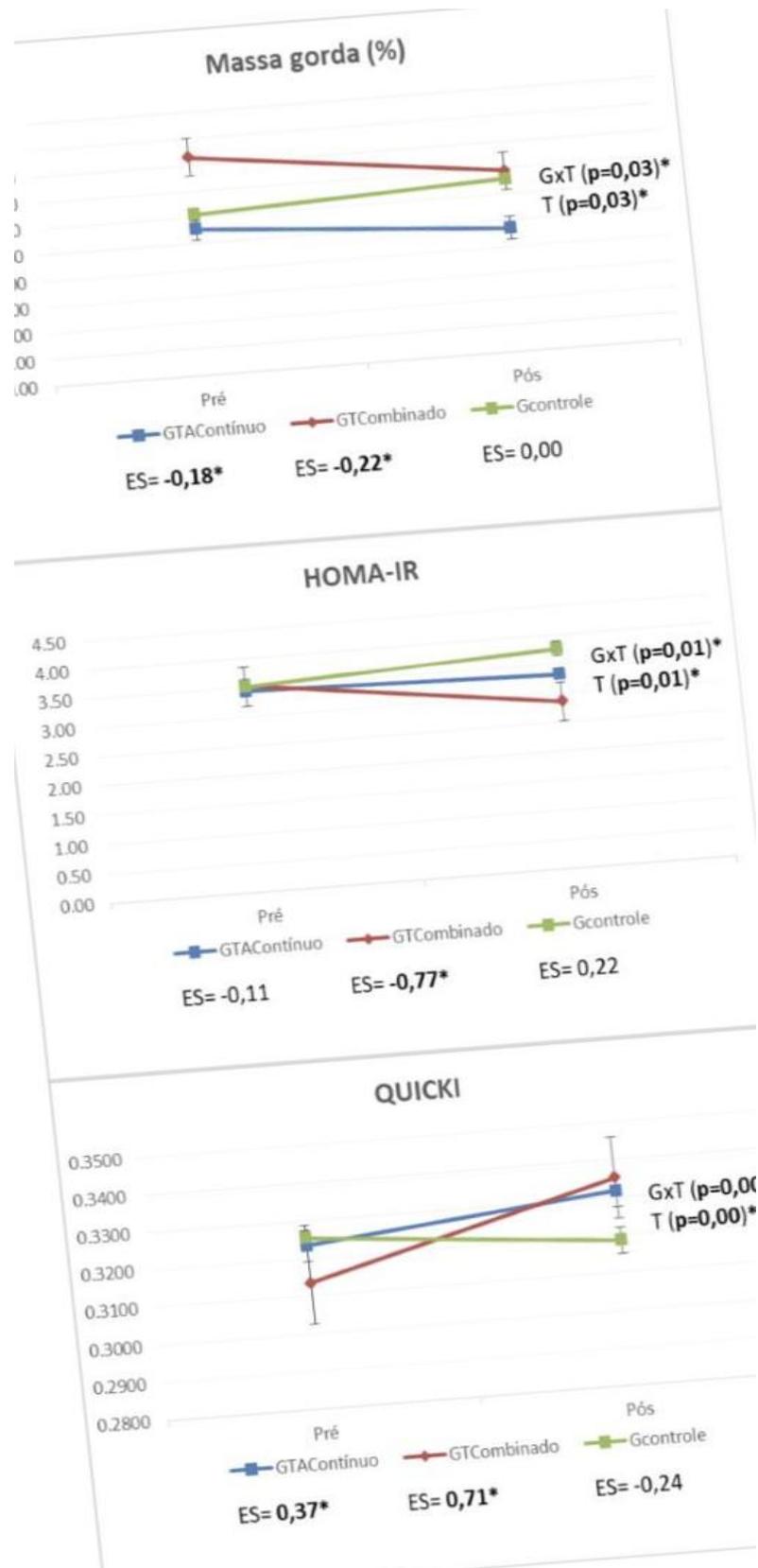
Entre as variáveis relacionadas à aptidão cardiorrespiratória observou-se interação fator tempo na diminuição da FC_{REP} (GTCombinado; $es=-1,34$; efeito muito benéfico > GTAContínuo; $es=-0,37$; efeito provavelmente benéfico), e, interação grupo x tempo para aumento do VO_2max absoluto (GTAContínuo, $es=0,20$, efeito provavelmente benéfico > GTACombinado, $es=0,16$, efeito trivial) e FATMAX (GTAContínuo, $es=0,21$, efeito provavelmente benéfico > GTACombinado, $es=0,18$, efeito trivial) (GRÁFICO 3.6).

GRÁFICO 3.4 – CA, RCEst, PAS E PAD PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO MASCULINO



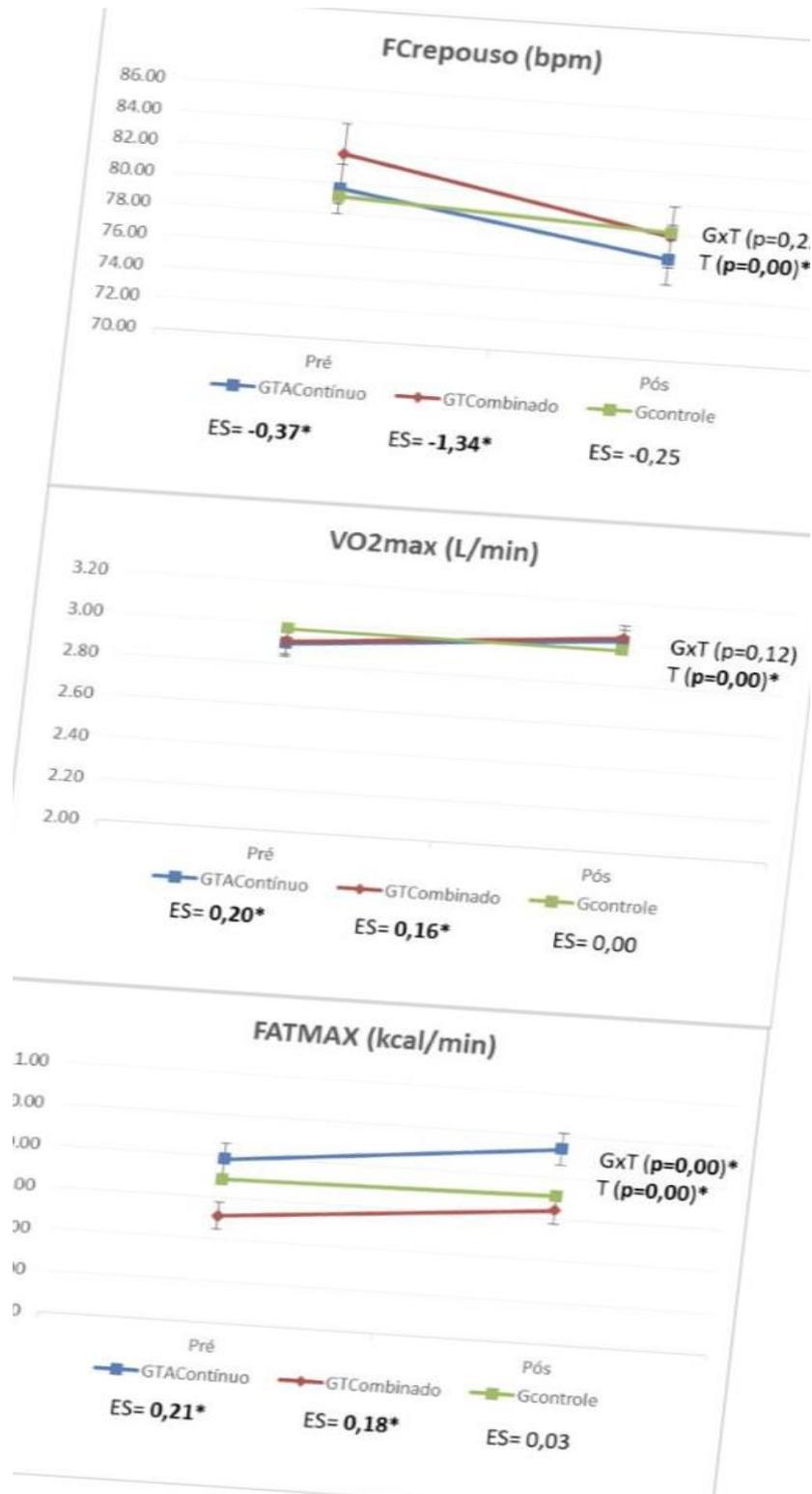
Nota: GTAContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; Variáveis expressas como média e desvio padrão; *p≤0,05.

GRÁFICO 3.5 – MG, HOMA-IR e QUICKI PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO MASCULINO



Nota: GTContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; Variáveis expressas como média e desvio padrão; *p≤0,05.

GRÁFICO 3.6 – FC_{REP} , VO_2max ABSOLUTO E $FATMAX$ PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO NO SEXO MASCULINO



Nota: GTContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; Variáveis expressas como média e desvio padrão; *p≤0,05.

3.5 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos dos TAContínuo e TCombinado sobre o perfil cardiometabólico e a máxima oxidação de gorduras (FATMAX) em adolescentes com excesso de peso, verificamos que ambos os protocolos de intervenção resultaram em melhoras nos parâmetros de saúde entre os adolescentes de ambos os sexos, entretanto o GTCombinado destacou-se na melhora da composição corporal, sensibilidade e resistência insulínica, ao passo que o GTAContínuo promoveu diminuições de variáveis antropométricas e acréscimos de aptidão física e FATMAX.

A atividade física tem sido comumente quantificada por tempo e intensidade apenas, entretanto pesquisas recentes sugerem diferenças potenciais nos benefícios à saúde por tipo de atividade (DING *et al.*, 2020; OJA *et al.*, 2017). Inicialmente, ao analisar a amostra em geral, observa-se que os meninos apresentaram maior estatura, MLG, %MLG, QUICKI, VO₂max absoluto e FATMAX, enquanto que as meninas possuíram maior RCEst, %MG e TG. Vale ressaltar que a utilização de índices antropométricos que avaliam a distribuição de adiposidade e suas relações com os fatores de risco cardiovasculares como a CA e a RCEst é ferramenta importante na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares (COUTINHO *et al.*, 2015; TOMASZEWSKI *et al.*, 2012). A utilização de indicadores antropométricos para a detecção de indivíduos com maior risco de desenvolverem resistência à insulina (COUTINHO *et al.*, 2015), hipertensão arterial (TOZZO *et al.*, 2020) e inflamação crônica (DE JESUS *et al.*, 2020; AL-DAGHRI *et al.*, 2014; COUTINHO *et al.*, 2015; OLIVEIRA-SANTOS *et al.*, 2016), o que permite que o tratamento e a intervenção sejam mais efetivos.

Nesse sentido, Tozzo *et al.*, (2020) em estudo realizado com 336 crianças e adolescentes hipertensos na região sul do Brasil indicaram que meninos apresentaram maiores valores médios de PAS, IMC-z, IMC e CC, enquanto que meninas apresentaram valores superiores de PAD. Embora no presente estudo as variáveis citadas anteriormente tenham sido semelhantes entre os sexos, as meninas apresentaram maior RCEst em comparação com os meninos, o que pode guardar relação direta com maiores médias de MLG e QUICKI no grupo de meninos.

Além disso, a prevalência de outros fatores de risco identificados na infância e adolescência relacionados ao aumento de doenças crônicas na idade adulta, tais

como resistência à insulina, concentrações elevadas de triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) são cada vez mais preocupantes no desenvolvimento de obesidade, doenças cardíacas, diabetes tipo 2, acidente vascular cerebral, além de problemas sociais e psicológicos, como falta de autoestima e estigmatização (WEIHRAUCH-BLÜHER; SCHWARZ; KLUSMANN, 2019; BRAND *et al.*, 2018).

As diferenças observadas entre os sexos no presente estudo corroboram as hipóteses de que a aptidão física está inversamente associada à adiposidade (SANTOS *et al.*, 2019) e reforçam a relação entre aptidão física, obesidade e saúde cardiometabólica (DELGADO-ALFONSO *et al.*, 2018). Além disso, o tecido muscular é importante no metabolismo da glicose e local de manifestação da resistência insulínica (MOSER *et al.*, 2013; SIMONEAU, KELLEY, 2003), o que sugere que os maiores valores de MLG e QUICK nos meninos podem estar relacionados à distribuição de gordura do tipo obesidade central e menor condicionamento cardiovascular nas meninas. Ademais, maiores níveis de aptidão cardiorrespiratória parecem atenuar os efeitos da adiposidade e dos distúrbios metabólicos em jovens (PÉREZ-BEY *et al.*, 2019; ROBERTS *et al.*, 2015), porém tal relação parece ser dependente do status de peso, visto que Hosick, McMurray & Cooper (2010) não identificaram esta relação em crianças com peso adequado.

De fato, a resistência insulínica ocorre no indivíduo obeso como ajuste fisiológico para diminuir o ganho de peso, produzindo uma situação de incapacidade do organismo em captar e oxidar a glicose de forma adequada, ao mesmo tempo em que aumenta a oxidação dos lipídios disponíveis (MILANO & LEITE, 2009; MORALES *et al.*, 2003). Contudo, a contribuição de gordura e carboidrato para o gasto energético durante o exercício é regulada por diversos fatores, tais como intensidade e duração do exercício, idade, sexo, maturação sexual, dieta, aptidão física, tipo de treinamento e disponibilidade de substrato (MARTIN & KLEIN, 1998; VENABLES, ACHTEN & JEUKENDRUP, 2005). Em termos absolutos, a taxa de oxidação de carboidratos aumenta proporcionalmente à intensidade do exercício, enquanto a oxidação de gordura aumenta de intensidades baixas a moderadas e depois diminui em intensidades mais altas (BROOKS, 1998; ROMIJN *et al.*, 1993).

Em relação à oxidação de gorduras, no presente estudo os meninos apresentaram maiores médias de oxidação máxima de gordura em comparação às meninas, entretanto não houve diferenças quanto à zona de FATMAX. Neste

contexto, o efeito do sexo na oxidação de gorduras pode ser insignificante antes da puberdade, entretanto as diferenças na oxidação de gorduras parecem ser devidas a hormônios sexuais (ZAKRZEWSKI & KEITH TOLFREY, 2011; TIMMONS, BAR-OR & RIDDELL, 2007). Na fase adulta, mudanças na oxidação do substrato ocorrem durante diferentes fases do ciclo menstrual devido às alterações nas concentrações de estrogênio e progesterona, apoiando o papel dos hormônios sexuais no controle da oxidação da gordura em mulheres em termos relativos (TARNOPOLSKY *et al.*, 2007; D'EON *et al.*, 2002), o que sustenta a hipótese de que aumentos das concentrações hormonais sexuais durante o período puberal pode afetar o metabolismo da gordura, resultando em diferenças nas médias de oxidação de gordura entre os sexos.

Entretanto, Lazzar *et al.* (2007) compararam a zona de FATMAX e as taxas de máxima oxidação de gordura entre meninos e meninas puberal e pós-puberal e concluíram que a zona de FATMAX foi semelhante entre meninos e meninas obesos (40% e 38% VO_{2pico} , respectivamente) e não obesos (45% e 42% VO_{2pico} , respectivamente), dados que vão ao encontro dos resultados encontrados no presente estudo em adolescentes com excesso de peso (meninos 53% e meninas 52% VO_{2pico}). Além disso, as taxas absolutas de máxima oxidação de gorduras foram maiores em meninos obesos e não obesos em comparação com as meninas, contudo os autores apontam que o VO_{2pico} maior nos meninos pode ter afetado a comparação entre os sexos. De fato, estes dados reforçam nossos resultados em adolescentes com excesso de peso, visto que os meninos também tiveram maiores valores de máxima oxidação de gorduras, VO_{2max} absoluto e VO_{2max} relativo à massa corporal em comparação às meninas.

Além disso, Bogdanis, Vangelakoudi & Maridaki (2008) apontaram que em adultos a zona de FATMAX era semelhante para ambos os sexos, contudo os valores de oxidação máxima de gorduras eram maiores em homens do que mulheres e essas diferenças na oxidação máxima de gordura diminuíram à medida que aumentava a massa livre de gordura. Portanto, embora as mulheres possam depender mais da gordura do que os homens em termos relativos devido às influências hormonais (TARNOPOLSKY *et al.*, 2007), as taxas absolutas de máxima oxidação da gordura parecem ter relação maior com a aptidão cardiorrespiratória (BOGDANIS, VANGELAKOUDI & MARIDAKI, 2008; LAZZER *et al.*, 2007).

Evidências científicas sustentam que a prática de atividade física é fundamental na melhora dos indicadores de saúde em crianças e adolescentes (ROMERO, *et al.*, 2005; RIVERA, *et al.*, 2010). Estudos observacionais e experimentais demonstraram que adolescentes fisicamente ativos apresentam maiores benefícios nos indicadores de saúde e de aptidão física. Entre os diversos benefícios documentados, destacam-se a melhora da aptidão cardiorrespiratória, força e *endurance* muscular, redução e controle da adiposidade e diminuição do risco de doenças metabólicas e cardiovasculares, melhora na resposta óssea e sintomas de ansiedade e depressão.

Nesse sentido, crianças e adolescentes devem acumular pelo menos 300 minutos de atividade física por semana, sendo 60 minutos por dia, pelo menos 5 vezes na semana em intensidade moderada à vigorosa, incluindo atividades com pesos que favoreçam a melhora da força e *endurance* muscular (entre 2 e 3 vezes na semana) e atividades aeróbicas que favoreçam a melhora da aptidão cardiorrespiratória, redução do risco cardiovascular e doenças metabólicas além de promover melhora da saúde óssea, sendo que a atividade física praticada por mais de 60 minutos, promove benefícios adicionais na função muscular, cardiorrespiratória e óssea de adolescentes.

Os benefícios observados em adolescentes participantes de programas de exercícios demonstram aumento da atividade das enzimas glicolíticas; aumento da potência anaeróbica de pico; diminuição do tempo para atingir a potência máxima; maior tolerância ao lactato; maior remoção do lactato; aumento do limiar ventilatório; aumento dos estoques de glicogênio e creatina fosfato; distribuição dos tipos de fibras musculares; maior produção de força; aumento do fluxo sanguíneo alveolar; maior volume sanguíneo (eritrócitos) e retorno venoso; maior volume sistólico (contração e elasticidade cardíaca) e maior massa cardíaca; diminuição da FC de repouso; maior atividade das enzimas oxidativas no ciclo de Krebs; maior diferença arteriovenosa de O₂; maior dilatação capilar no músculo; maior economia de corrida; maior mobilização de substratos energéticos; melhora da composição corporal; maior organização em todas as atividades da vida diária; enfim, todos os fatores que podem resultar em comportamento saudável (BARRÓN-CABRERA *et al.*, 2019; GARCÍA-HERMOSO *et al.*, 2017; YOU *et al.*, 2013).

No presente estudo, entre as meninas, após 12 semanas de intervenção, a interação fator grupo x tempo indicou no GTAContínuo maior diminuição de MC,

IMC, IMC-z, e, aumento de HDL-c, VO₂max absoluto, VO₂max relativo à MLG e FATMAX. Além disso, no GTCombinado houve maior redução de MG e %MG, e, aumento mais significativo de MLG e QUICKI. Neste sentido, Lopes *et al.* (2016) apontou que em meninas com sobrepeso o efeito de um programa de doze semanas de treinamento combinado (GTCombinado), sem restrição calórica, sobre marcadores inflamatórios em meninas com sobrepeso proporcionou reduções significativas em marcadores inflamatórios associados à obesidade após o período experimental em comparação ao grupo controle. Ademais, pesquisa com adolescentes obesos, de ambos os sexos, que realizaram exercício combinado por 12 semanas identificaram redução de MG e %G avaliados por ressonância magnética, porém não identificaram alterações no peso e IMC (MENDELSON *et al.*, 2014).

Embora o exercício aeróbio tenha papel central nos programas de intervenção em adultos que objetivam a redução da gordura visceral (ISMAIL *et al.*, 2012), em crianças e adolescentes os efeitos do exercício físico na gordura abdominal são divergentes (DÂMASO *et al.*, 2014; MENDELSON *et al.*, 2014). No presente estudo, entre os meninos, observou-se no GTAContínuo maior redução de MC, IMC, IMC-z, CA e RCEst, bem como aumento de FATMAX. Além disso, no GTCombinado houve maior redução de MG, %MG e HOMA-IR, e, aumento mais de QUICKI. De fato, o treinamento resistido pode induzir reduções na massa gorda por aumentar a taxa metabólica de repouso via aumento de massa magra (ALBERGA; SIGAL & KENNY, 2011), enquanto o exercício aeróbio reduz diretamente a quantidade de massa gorda (WILLIS *et al.*, 2012). Além disso, a média de gasto calórico total por sessão foi significativamente maior no GTAContínuo em relação ao GTCombinado, entretanto foram semelhantes após estratificar a amostra de acordo com o sexo dos adolescentes.

Contudo, pesquisa conduzida por Dâmaso *et al.*, (2014) comparou o efeito de 12 semanas entre exercício aeróbico *versus* exercício combinado em adolescentes obesos e observou reduções de IMC e de MC em ambos os treinos, porém, não apresentaram grupo controle, a duração do programa foi de um ano e os sujeitos receberam orientação nutricional além das sessões de exercício. Além disso, estudo do tipo metanálise (ATLANTIS, BARNES & SINGH, 2006) identificou associação entre maiores durações do estudo em semanas com maiores reduções de MC após exercício, o que indica que o período total da intervenção pode

influenciar nas respostas do peso ao exercício físico. Ademais, no GControle houve aumento prejudicial de PAD em comparação ao GTAContínuo e GTCombinado, o que ressalta os efeitos deletérios da obesidade na ausência de exercício físico. Neste sentido, estudo conduzido com 336 crianças e adolescentes de 11 a 17 anos, de ambos os sexos, concluiu que obesidade central foi o melhor preditor de hipertensão arterial em crianças e adolescentes, bem como a prática de atividades físicas moderadas e vigorosas demonstrou efeito protetor na PAD elevada em escolares (TOZO *et al.*, 2020).

Estudos sugeriram efeitos benéficos da atividade física no aumento do HDL-colesterol e redução nos níveis de triglicérides (BOREHAM; RIDDOCH, 2001; RIDDOCH, 1998; STRONG *et al.*, 2005). Na presente pesquisa, o GTAContínuo apresentou maior efeito em comparação ao GTCombinado para aumentos de HDL-c e VO₂max absoluto. De maneira semelhante, LEITE *et al.* (2009) concluíram que os efeitos de treinamento aeróbio contínuo (GTAContínuo) e orientação nutricional em adolescentes obesos com e sem síndrome metabólica promoveram redução nos níveis de TG e aumento dos níveis de HDL-c.

Nesta conjuntura, a identificação precoce e o desenvolvimento de intervenções preventivas que identifiquem o risco de crianças e adolescentes desenvolverem doenças cardiometabólicas minimizariam o rastreamento de fatores de risco na idade adulta (BRAND *et al.*, 2018; BUGGE *et al.*, 2013), visto que os programas de intervenção devem se concentrar na diminuição da adiposidade em crianças, além do aumento da aptidão física em crianças e adolescentes (BRAND *et al.*, 2020). Além disso, trabalho conduzido por Lee *et al.* (2012) com adolescentes obesas, ao comparar o efeito de 12 semanas de exercício aeróbio moderado versus treinamento resistido 3 vezes na semana por 60 min, identificou aumentos no VO₂max apenas no grupo de treinamento aeróbio.

Intervenções destinadas a aumentar a oxidação de gordura podem ajudar a controlar a obesidade e o diabetes tipo 2 em particular, pois essas condições são caracterizadas por baixas taxas de oxidação de gordura (BLAAK *et al.*, 2001; KELLEY & GOODPASTER, 2001). Aumentos na oxidação da gordura do músculo esquelético provavelmente resultam de uma série de adaptações, incluindo aumento no volume mitocondrial e alterações em várias etapas regulatórias; lipólise do tecido adiposo de triglicérides (TG) para ácidos graxos, transporte de ácidos graxos para a célula, lipólise intramuscular de TG para ácidos graxos e, finalmente, transporte de

ácido graxo para o mitocôndrias (ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2011; SCHRAUWEN *et al.*, 2002).

O treinamento físico aeróbio resulta em maior contribuição de energia sendo derivada de ácidos graxos que são armazenados no tecido adiposo periférico e nos depósitos de triglicerídeos intramusculares (AMARO-GAHETE *et al.*, 2019). Além disso, estudo sugeriu que indivíduos treinados com exercícios usam mais TG intramuscular como fonte de energia do que indivíduos não treinados (ACHTEN, GLEESON & JEUKENDRUP, 2002). Uma terceira etapa regulatória que pode limitar a oxidação da gordura do músculo esquelético é por meio do transporte de ácidos graxos através do plasma e das membranas mitocondriais (VENABLES, ACHTEN & JEUKENDRUP, 2005).

Estudos sugeriram que o treinamento de resistência aumenta a capacidade de oxidar a gordura durante o exercício (BERGMAN *et al.*, 1999; PHILLIPS *et al.*, 1996). Embora tenha sido demonstrado que o treinamento de baixa intensidade (SCHRAUWEN *et al.*, 2002) e de alta intensidade (PERRY *et al.*, 2008; TALANIAN *et al.*, 2007) podem aumentar a oxidação da gordura, é possível que o treinamento na zona de FATMAX (TAContínuo) individual possa otimizar esses efeitos. Na presente pesquisa, o GTAContínuo identificou maiores valores de FATMAX em comparação ao GTCombinado. Os benefícios potenciais do treinamento na zona de FATMAX, em comparação com outras intensidades de exercícios, exigem mais estudos em crianças e adolescentes. Os mecanismos responsáveis pelas adaptações metabólicas com treinamento em jovens são pouco conhecidos. Alterações na atividade da enzima oxidativa com treinamento de resistência, junto com modificações na atividade glicolítica foram relatadas em meninos (ERIKSSON, GOLLNICK, & SALTIN, 1973; FOURNIER *et al.*, 1982).

Além disso, o treinamento de resistência amplia a área de superfície das fibras musculares do tipo I oxidativas e aumenta significativamente a proporção de fibras do tipo II de contração rápida oxidativa em meninos adolescentes (BENELI & PIAGENTINI, 2012; FLECK & KRAEMER, 2006). Isso sugere que adaptações no músculo esquelético aumentam a oxidação de gordura após o treinamento em meninos, visto que há aumento do uso de triacilglicerol associado à lipoproteção muscular durante exercícios de intensidade moderada (ZAKRZEWSKI & TOLFREY, 2011; SCHRAUWEN *et al.*, 2002). Ademais, estudos também sugeriram aumento na atividade da lipoproteína lipase muscular após o treinamento de resistência (KIENS

& LITHELL, 1989; NIKKILA *et al.*, 1978). Entretanto, outras pesquisas indicaram que o treinamento de resistência parece não influenciar a lipólise, portanto, a disponibilidade de ácidos graxos pode não explicar aumentos na oxidação de gordura após o treinamento (MARTIN *et al.*, 1998; PHILLIPS *et al.*, 1996).

O presente estudo apresenta algumas limitações, como, por exemplo, a utilização do índice HOMA-IR para avaliar a resistência à insulina, o que é menos preciso do que clamp euglicêmico e hiperinsulinêmico, embora apresente boa concordância com os métodos supracitados (GELONEZE & TAMBASCIA, 2006). Além disso, não foi realizado controle nutricional dos adolescentes dos grupos intervenção e controle, embora orientações sobre educação alimentar com profissional experiente tenha sido conduzida, de maneira individual e coletiva. Entretanto, utilização do protocolo de *Lusk* na avaliação da oxidação máxima de gorduras, o qual apresenta boa concordância com técnicas invasivas como canulação arterial e biópsias musculares, além do fácil acesso e aplicabilidade pelos profissionais da área da saúde (ROMIJN *et al.*, 1993) e a composição da amostra por adolescentes nos estágios finais da maturação sexual (IV e V), pode ter reduzido os possíveis efeitos da puberdade nas variáveis relacionadas ao perfil cardiometabólico e à oxidação máxima de gorduras.

3.6 CONCLUSÕES

O exercício físico é fator essencial na promoção de importantes adaptações biológicas com relevantes implicações para a saúde pública e ambos os protocolos de intervenção resultaram em melhoras nos parâmetros cardiometabólicos, de aptidão cardiorrespiratória e relacionados à oxidação máxima de gorduras em adolescentes, de ambos os sexos. O conceito de eficiência de resposta ao exercício deve ser melhor explorado em novas pesquisas, a fim de que os indivíduos possam ser direcionados com um tipo de treinamento o qual proporcione maior probabilidade de obter os resultados mais efetivos com o menor comprometimento de tempo.

Portanto a **hipótese 1**, que previa que o protocolo de treinamento com exercício aeróbio contínuo, quando comparado ao protocolo de treinamento combinado, proporcionaria aumento das taxas de oxidação máxima de gorduras e melhora dos parâmetros do perfil cardiometabólico aos adolescentes com excesso de peso foi **parcialmente aceita**, pois o GTAContínuo promoveu

aumento mais significativo das taxas de máxima oxidação de gorduras, em ambos os sexos, contudo o GTC combinado se destacou em modificações da composição corporal (diminuição da massa gorda) e melhora da sensibilidade insulínica. Por fim, constatou-se aumento de PAD no GControle.

Contudo, pesquisas adicionais são necessárias para avaliar a influência de outros fatores associados à melhora do perfil cardiometabólico e FATMAX em adolescentes, incluindo outros protocolos de exercício, dieta e interações de possíveis fatores genéticos, de modo a identificar intervenções que possam apresentar potencial relevância clínica ao auxiliar na prevenção e tratamento de doenças metabólicas, como obesidade e diabetes tipo 2.

Os desafios de controle e prevenção nas vias causais para a adiposidade na infância e adolescência requerem a compreensão da interação entre a atividade física, dieta, sono e outros fatores de risco de estilo de vida, que podem apresentar efeitos sinérgicos sobre os resultados de saúde, entretanto a compreensão atual de tais interações é limitada e deve ser melhorada por pesquisas futuras.

3.7 REFERÊNCIAS

ACHTEN, J.; GLEESON, M.; JEUKENDRUP, A. E. Determinação da intensidade do exercício que elicia a oxidação máxima de gordura. **Med Sci Sports Exerc**, v. 34, p. 92–97, 2002.

AL-DAGHRI, N.M.; AL-ATTAS, O.S.; ALOKAIL, M.; ALKHARFY, K.; WANI, K.; AMER, O. E.; *et al.* Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents?: Association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation. **Pediatric research**, v. 75, n. 3, p. 459-63, 2014.

ALBERGA, A.S.; SIGAL, R.J.; KENNY, G.P. A Review of resistance exercise training in obese adolescents. **The Physician and Sports Medicine**, v. 39, n. 2, p. 50-63, 2011.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 12, p.2145-2156, 2009.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM'S Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Philadelphia: Wolters Kluwer; 10th Ed, 2018.

AMARO-GAHETE, F.J.; SANCHEZ-DELGADO, G.; JURADO-FASOLI, L.; DE-LA-O, A.; CASTILLO, M.J.; *et al.* Assessment of maximal fat oxidation during exercise: A systematic review. **Scand J Med Sci Sports**, v. 29, p. 910–921, 2019.

ANDRADE, J.P.; NOBRE, F. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol** [Internet]. [acesso em 2020 out 25]; v. 95, 1supl 1, p. 1-51. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf

ATLANTIS, E.; BARNES, E.H.; SINGH, M.A.F. Efficacy of exercise for treating overweight in children and adolescents: A Systematic Review. **International journal of obesity**, v. 30, n. 7, p. 1027–1040, 2006.

AUCOUTURIER, J.; RANCE, M.; MEYER, M.; ISACCO, L.; THIVEL, D.; FELLMANN, N. Determination of the maximal fat oxidation point in obese children and adolescents: Validity of methods to assess maximal aerobic power. **European Journal of Applied Physiology**, v. 105, p. 325-33, 2009.

BARRÓN-CABRERA, E.; RAMOS-LOPEZ, O.; GONZÁLEZ-BECERRA, K.; RIEZU-BOJ, J. I.; MILAGRO, F. I.; *et al.* Epigenetic modifications as outcomes of exercise interventions related to specific metabolic alterations: A systematic review. **Lifestyle Genomics**, v. 12, p. 25-44, 2019.

BENELI, L.M.; PIAGENTINI, F.A.A. Treinamento de força como opção de aplicação na área da educação física escolar para crianças e adolescentes. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 16, n. 3, p. 117-131, 2012.

BERGMAN, B.C.; BUTTERFIELD, G.E.; WOLFEL, E.E.; CASAZZA, G.A.; LOPASCHUK, G.D.; BROOKS, G.A. Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, v. 276, p. E106-E117, 1999.

BIESMA, R.; HANSON, M. Childhood Obesity. **Pediatric Surgery**, p. 529-539, 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43588-5>.

BLAAK, E.E.; VANBAAK, M.A.; KEMERINK, G.J.; PAKBIERS, M.T.W.; HEIDENDAL, G.A. K.; SARIS, W. H. M. Beta-adrenergic stimulation of skeletal muscle metabolism in relation to weight reduction in obese men. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, v. 267, p. E316-E322, 1994.

BLAAK, E.E.; WOLFFENBUTTEL, B.H.; SARIS, W.H; PELSERS, M.M.; WAGENMAKERS, A.J. Weight reduction and the im-paired plasma-derived free fatty acid oxidation in type 2 diabetic subjects. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, p. 1638-1644, 2001.

BOGDANIS, G.C.; VANGELAKOUDI, A.; MARIDAKI, M. Peak fat oxidation rate during walking in sedentary overweight men and women. **J Sports Sci Med**, v. 7, n. 4, p. 525-531, 2008.

BOREHAM, C.; RIDDOCH, C. The physical activity, fitness and health of children. **Journal of Sports Sciences**, v. 19, p. 915-929, 2001

BORG, G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. Champaign, IL: **Human Kinetics**; 1998.

BRAND, C.; DIAS, A.F.; FOCHESSATTO, C.F.; GARCÍA-HERMOSO, A.; MOTA, J.; GAYA, A.C.A.; *et al.* The role of body fat in the relationship of cardiorespiratory fitness with cardiovascular risk factors in Brazilian children. **Motriz**, Rio Claro, v. 24, n. 4, p. e10181, 2018.

BRAND, C.; LEITE, N.; LOPES, W.A.; DIAS, A.; SILVA, L.R.; *et al.* Adiposity and adipocytokines: moderator role of cardiorespiratory fitness and pubertal stage in girls. **Journal of Pediatric, Endocrinology & Metabolism**, v. 32, p. 239-246, 2019.

BRAND, C.; GAYA, A.C.A.; DIAS, A.F.; SOBRINHO, C.A.; FARINHA, J.B.; MACEDO, R.C.O.; *et al.* The role of adiposity in the relationship between physical fitness with cardiometabolic risk factors, adipocytokines and inflammation in children. **Sport Sci Health**, v. 17, p. 127-136, 2021.

BRANDOU, F.; SAVY-PACAU, A.M.; MARIE, J.; BAULOZ, M.; MARET-FLEURET, I.; BORROCOSO, S.; *et al.* Impact of high- and low-intensity targeted exercise training on the type of substrate utilization in obese boys submitted to a hypocaloric diet. **Diabetes Metab**, v. 31, p. 327-335, 2005.

BROOKS, G.A.; MERCIER, J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. **Journal of Applied Physiology**, v. 76, p. 2253-2261, 1994.

BROWN, L.E.; WEIR, J.P. ASEP Procedures Recommendation I: Accurate Assessment of Muscular Strength and Power. **Journal of Exercise Physiology**, v. 4, n. 3, p. 1-21, 2001.

BUGGE, A.; EL-NAAMAN, B.; MCMURRAY, R.G.; FROBERG, K.; ANDERSEN, L.B. Tracking of clustered cardiovascular disease risk factors from childhood to adolescence. **Pediatr Res**, v. 73, n. 2, p. 245-249, 2013.

CAO, L.; JIANG, Y.; LI, Q.; WANG, J.; TAN, S. Exercise training at maximal fat oxidation intensity for overweight or obese older women: a randomized study. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 18, n. 4, p. 413-418, 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National center for chronic prevention and health promotion, division of adolescent and school health. Body Mass Index for Age (Children). **CDC**, 2002.

COHEN, J. Statistical power analysis. **Curr Dir Psychol Sci**, v. 1, n. 3, p. 98-101, 1992. doi:10.1111/1467-8721.ep10768783.

COLBERG, S.R.; SIMONEAU, J.A.; THAETE, F.L.; KELLEY, D.E. Skeletal muscle utilization of free fatty acids in women with visceral obesity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 95, p. 1846-1853, 1995.

CORDOVA, C.M.M.; SCHNEIDER, C.R.; JUTTEL, I.D.; CORDOVA, M.M. Comparison of LDL-cholesterol direct measurement with the estimate using the Friedewald formula in a sample of 10,664 patients. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 6, p. 482-487, 2004.

COUTINHO, P.R.; LEITE, N.; LOPES, W.A.; SILVA, L.R.; CONSENTINO, C.M.; *et al.* Association between adiposity indicators, metabolic parameters and inflammatory markers in a sample of female adolescents. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 59, n. 4, p. 325-334, 2015.

DÂMASO, A.R.; CAMPOS, R.M.D.S.; CARANTI, D.A.; DE PIANO, A.; FISBERG, M.; FOSCHINI, D.; *et al.* Aerobic plus resistance training was more effective in improving the visceral adiposity, metabolic profile and inflammatory markers than aerobic training in obese adolescents. **Journal of sports sciences**, v. 32, n. June, p. 1-11, 2014.

DANCEY, C. P.; REIDY, J. **Estatística sem matemática para psicologia**. [s.l: s.n.]

DELGADO-ALFONSO, A.; PÉREZ-BEY, A.; CONDE-CAVEDA, J.; IZQUIERDO-GÓMEZ, R.; ESTEBAN-CORNEJO, I.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; *et al.* Independent and combined associations of physical fitness components with inflammatory biomarkers in children and adolescents. **Pediatric Research**, v. 84, n. 5, p. 704-712, 2018.

D'EON, T.M.; SHAROFF, C.; CHIPKIN, S.R.; GROW, D.; RUBY, B.C.; BRAUN, B. Regulation of exercise carbohydrate metabolism by estrogen and progesterone in women. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 283, p. E1046-E1055, 2002.

DING, D.; VARELA, A.R.; BAUMAN, A.E.; EKELUND, U.; LEE, I. M.; *et al.* Towards better evidence-informed global action: lessons learnt from the Lancet series and recent developments in physical activity and public health. **Br J Sports Med**, v. 54, p. 462-468, 2020.

ERIKSSON, B.O.; GOLLNICK, P. D.; SALTIN, B. Muscle metabolism and enzyme activities after training in boys 11-13 years old. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 87, p. 485-497, 1973.

FARAH, B.; RITTI-DIAS, R.; BALAGOPAL, P.; HILL, J.; PRADO, W. Does exercise intensity affect blood pressure and heart rate in obese adolescents? A 6-month multidisciplinary randomized intervention study. **Pediatric Obesity**, v. 9, n. 2, p. 111-20, 2014.

FERNÁNDEZ, J.R.; REDDEN, D.T.; PIETROBELLI, A.; ALLISON, D.B. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american, children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 145, p. 439-444, 2004.

FLECK, S.T.; KRAEMER, W.J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006.

FOURNIER, M.; RICCI, J.; TAYLOR, A.W.; FERGUSON, R.J.; MONTPETIT, R.R.; CHAITMAN, B.R. Skeletal muscle adaptation in adolescent boys: sprint and endurance training and detraining. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 14, p. 453-456, 1982.

FRIEDLANDER, A.L.; CASAZZA, G. A.; HOMING, M. A.; BUDDINGER, T. F.; BROOKS, G. A. Effects of exercise intensity and training on lipid metabolism in young women. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, v. 276, p. E853-E863, 1998.

GARCÍA-HERMOSO, A.; CEBALLOS-CEBALLOS, R.J.M.; POBLETE-ARO, C.E.; HACKNEY, A.C.; MOTA, J.; RAMÍREZ-VÉLEZ, R. Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Obesity**, v. 41, p. 475-482, 2017.

GARCÍA-HERMOSO, A.; RAMÍREZ-CAMPILLO, R.; IZQUIERDO, M. Is muscular fitness associated with future health benefits in children and adolescents? a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Sports Medicine**, v. 49, n. 7, p. 1079–1094, 2019.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 208-215, 2006.

GOMES, P.P.; LOFRANO-PRADO, M.C.; LIRA, C.T.C.; TENÓRIO, T.R.S.; BOTERO, J.P.; *et al.* Aerobic training in obese adolescents: a multidisciplinary approach. **Rev Bras Med Esporte**, v. 24, n. 4, p. 280-285, 2018.

HOSICK, P.A.; MCMURRAY, R.G.; COOPER, D.M. The relationships between leptin and measures of fitness and fatness are dependent upon obesity status in youth. **Pediatric exercise science**, v. 22, n. 2, p. 195-204, 2010.

HOUTKOOPER, L.B.; GOING, S.B.; LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; LOAN, M.V. Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross-validation study. **Journal of Applied Physiology**. v. 72, n. 1, p. 366-373, 1992.

ISMAIL, I.; KEATING, S.E.; BAKER, M.K.; JOHNSON, N.A. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. **Obes Rev**, v. 13, n. 1, p. 68-91, 2012.

JESUS, I.C.; FURTADO-ALLE, L.; TURECK, L.V.; SILVA, L.R.; LOPES, W.A.; MORAES JUNIOR, F.B. *ADRB2* Gln27Glu polymorphism associated with adiposity indicators and IL-10 in adolescents. **Rev Bras Med Esporte**, v. 25, n. 4, p. 322-327, Jul/Ago, 2019.

JESUS, I.C.; MASCARENHAS, L.P.G.; LIMA, V.A.; DECIMO, J.P.; NESI-FRANÇA, S.; LEITE, N. Maximal fat oxidation during aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes. **Rev Bras Med Esporte**, v. 25, n. 4, p. 299-304, Jul/Ago, 2019a.

KATON, J.G., FLORES, Y.N., SALMERÓN, J. Sexual maturation and metabolic profile among adolescents and children of the health worker cohort study in Mexico. **Salud pública de México**, v. 51, n.3, p. 219-26, 2009.

KATZ, A.; NAMBI, S.S.; MATHER, K.; BARON, A.D.; FOLLMANN, D.A.; *et al.* Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 7, p. 2402–2410, 2000.

KELLEY, D.E.; GOODPASTER, B.; WING, R.R.; SIMONEAU, J.A. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, v. 277, p. E1130-E1141, 1999.

KIENS, B.; KRISTIANSEN, S.; JENSEN, P.; RICHTER, E.A.; TURCOTTE, L.P. Membrane associated fatty acid binding protein (FABPpm) in human skeletal muscle is increased by endurance training. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 23, p. 463-465, 1997.

LAZZER, S.; BUSTI, C.; AGOSTI, F.; DE COL, A.; POZZO, R.; SARTORIO, A. Optimizing fat oxidation through exercise in severely obese Caucasian adolescents. **Clinical Endocrinology**, v. 67, p. 582-588, 2007.

LAZZER, S.; STRAMARE, M.; FACCHINI, D.; FRANCESCATO, M. P. Effects of an eight-month weight-control program on body composition and lipid oxidation rate during exercise in obese children. **Journal of Endocrinological Investiation**, v. 31, p. 509-514, 2008.

LAZZER, S.; LAFORTUNA, C.; BUSTI, C.; GALLI, R.; TINOZZI, T.; AGOSTI, F.; SARTORIO, A. Fat oxidation rate during and after a low- or high-intensity exercise in severely obese Caucasian adolescents. **Eur. J. Appl. Physiol**, v. 108, p. 383–391, 2010.

LEE, D.C.; SUI, X.; CHURCH, T.S.; LAVIE, C.J.; JACKSON, A.S.; BLAIR, S.N. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors: Hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. **J Am Coll Cardiol**, v. 59, n. 7, p. 665-672, 2012.

LEITE, N.; MILANO, G.; CIESLAK, F.; LOPES, W. A.; RODACKI, A.; RADOMINSKI, R.B. Effects of physical exercise and nutritional guidance on metabolic syndrome in obese adolescents. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 13, p.73-81, 2009.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOREL, R. **Anthropometrics standartization reference manual**. Illinois: Human Kinetics, 1988.

LOPES, W.A.; LEITE, N.; DA SILVA, L.R.; BRUNELLI, D.T.; GÁSPARI, A.F.; RADOMINSKI, R.B.; CAVAGLIERI, C.R. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. **Journal of Sports Sciences**, p. 1-11, 2016.

LUSK G. Analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. **J. Biol. Chem**, v. 59, p.41-42, 1924.

MARTIN, W.H.; KLEIN, S. Use of endogenous carbohydrate and fat as fuels during exercise. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 57, p. 49-54, 1998.

MARTIN, R.H.C.; UEZU, R.; PARRA, S.A.; ARENA, S.S.; BOJIKIAN, L.P.; BÖHME, M.T.S. Auto-avaliação da maturação sexual masculina por meio da utilização de desenhos e fotos. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 15, p. 212-222, 2001.

MC ARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. Editora Guanabara Koogan, sexta edição, p. 190-191, 2006.

MENDELSON, M.; MICHALLET, A.-S.; MONNERET, D.; PERRIN, C.; ESTÈVE, F.; LOMBARD, P.R.; *et al.* Impact of exercise training without caloric restriction on inflammation, insulin resistance and visceral fat mass in obese adolescents. **Pediatric Obesity**, s/v. s/n., p.1-9, 2014.

MILANO, G.E.; LEITE, N. Comparação das variáveis cardiorrespiratórias de adolescentes obesos e não obesos em esteira e bicicleta ergométrica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 4, p. 251-254, 2009.

MILANO-GAI G.E.; FURTADO-ALLE, L.; MOTA, J.; LAZAROTTO, L.; MILANO, G.E.; LEHTONEN, R.R.S.; *et al.* 12-Week aerobic exercise and nutritional program minimized the presence of the 64Arg allele on insulin resistance. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 31, n. 9, p. 1033-1042, 2018.

MONTES-DE-OCA-GARCÍA, A.; PÉREZ-BEY, A.; CORRAL-PÉREZ, J.; VELÁZQUEZ-DÍAZ, D.; OPAZO-DÍAZ, E.; FERNANDEZ-SANTOS, J.R.; *et al.* Maximal fat oxidation capacity is associated with cardiometabolic risk factors in healthy young adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 7, p. 3443, 2020.

MOSER, D.; GIULIANO, I.C.B.; TITSKI, A.C.K.; GAYA, A.R.; COELHO-E-SILVA, M.J.; LEITE, N. Indicadores Antropométricos e Pressão Arterial em Escolares. *Jornal de Pediatria*. **J Pediatr (Rio J)**, v. 89, p. 1-6, 2013.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Recommended Dietary Allowances (RDA)**. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press; 1989.

NIKKILA, E.A.; TASKINEN, M.R.; REHUNEN, S.; HARKONEN, M. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners: Relation to serum lipoproteins. **Metabolism**, v. 27, p. 1661-1667, 1978.

OJA, P.; KELLY, P.; PEDISIC, Z.; TITZE, S.; BAUMAN, A.; *et al.* Associations of specific types of sports and exercise with all-cause and cardiovascular-disease mortality: a cohort study of 80 306 British adults. **Br J Sports Med**, v. 51, p. 812-817, 2017.

OLIVEIRA-SANTOS, J.; SANTOS, R.; MOREIRA, C.; ABREU, S.; LOPES, L.; AGOSTINIS, C.; MOTA, J. Ability of measures of adiposity in identifying adverse levels of inflammatory and metabolic markers in adolescents. **Childhood obesity** (Print), v. 12, n. 2, p. 135-43, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, **WHO**, 1985.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997. World Health Organization (**WHO**), Geneva, p. 276, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Growth reference data for 5-19 years. **WHO**; 2007. [cited 2019 Aug 07]. Available from: www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). World Health Statistics. A Snapshot of Global Health. [online database]. France, **WHO** World Health Organization, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Obesity and overweight [Internet]. Genève: **WHO**; 2017. [cited 2019 Aug 07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Obesity and overweight [Internet]. Genève: **WHO**; 2020. [cited 2019 Aug 07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

PARIDON, S.M.; ALPERT, B.S.; BOAS, S.R.; CABRERA, M.E.; CALDARERA, L.L.; *et al.* Clinical estresse testing in the pediatric age group a statement from the american heart association council on cardiovascular disease in the young, committee on atherosclerosis, hypertension, and obesity in youth. **Circulation**, v. 113, p. 1905-20, 2006.

PÉREZ-BEY, A.; SEGURA-JIMÉNEZ, V.; FERNÁNDEZ-SANTOS, J.R.; ESTEBAN-CORNEJO, I.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; VEIGA, O. L.; *et al.* The influence of cardiorespiratory fitness on clustered cardiovascular disease risk factors and the mediator role of BMI in youth: The UP&DOWN study. **Pediatric Diabetes**, v. 20, n. 1, p. 32-40, 2019.

PERRY, C.G.; HEIGENHAUSER, G.J.; BONEN, A.; SPRIET, L.L. High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 33, p. 1112-1123, 2008.

PETRIE, A.; SABIN, C. Assessing agreement, in medical statistics at a glance. **Wiley-Blackwell**, Oxford, UK, 3rd edition, p. 118-119, 2010.

PHILLIPS, S.M.; GREEN, H.J.; TARNOPOLSKY, M.A.; HEIGENHAUSER, G.J.F.; HILL, R.E.; GRANT, S.M. Effects of training duration on substrate turnover and 139

oxidation during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 81, p. 2182-2191, 1996.

PURDOM, T.; KRAVITZ, L.; DOKLADNY, K.; MERMIER C. Understanding the factors that effect maximal fat oxidation. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 15, p. 3, 2018.

RIDDELL, M.C.; JAMNIK, V.K.; ISCOE, K.E.; TIMMONS, B.W.; GLEGHILL, N. Fat oxidation rate and the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation decreases with pubertal status in young male subjects. **J. Appl. Physiol**, v. 105, p. 742-748, 2008.

ROBERTS, C.K.; LEE, M.M.; KATIRAIE, M.; KRELL, S.L.; ANGADI, S.S.; CHRONLEY, M. K.; *et al.* Strength Fitness and Body Weight Status on Markers of Cardiometabolic Health. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 47, n. 6, p. 1211-1218, 2015.

ROMIJN, J.A.; COYLE, E.F.; SIDOSSIS, L.S.; GASTALDELLI, A.; HOROWITZ, J.F.; ENDERT, R.R.; WOLFE, R.R. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. **Am J Physiol**, v. 265, p. E380-E391, 1993.

RONQUE, E.R.V.; WERNECK, A.O.; BUENO, M.R.O.; CYRINO, E.S.; STANGANELLI, L.C.R.; ARRUDA, M. Tracking of body adiposity indicators from childhood to adolescence: Mediation by BMI. **PLoS One**, v. 13, p. e0191908, 2018.

SANTOS, E.G.R.; PEREIRA, P.Y.; SEKIYA, D.R.U.; GOULART, R.M.M. Prevalência de risco cardiovascular a partir de parâmetros antropométricos em crianças e adolescentes. **Rev. Aten. Saúde, São Caetano do Sul**, v. 17, n. 60, p. 54-62, abr./jun., 2019.

SCHRAUWEN-HINDERLING, V.B.; SCHRAUWEN, P.; HESSELINK, M.K.; VAN ENGELSHOVEN, J.M.; NICOLAY, K.; SARIS, W. H.; *et al.* The increase in intramyocellular lipid content is a very early response to training. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, p. 1610-1616, 2003.

TALANIAN, J.L.; GALLOWAY, S.D.; HEIGENHAUSER, G.J.; BONEN, A.; SPRIET, L.L. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. **Journal of Applied Physiology**, v. 102, p. 1439-1447, 2007.

TANAKA, H.; MONAHAN, K.D.; SEALS, D.R. Age – predicted maximal heart rate revisited. **J Am Coll Cardiol**, v. 37, n. 1, p. 153-6, 2001.

TANNER, J.M. Normal growth and techniques of growth assessment. **Clinics in Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 411-451, 1986.

TARNOPOLSKY, M.A.; RENNIE, C.D.; ROBERTSHAW, H.A.; FEDAK-TARNOPOLSKY, S.N.; DEVRIES, M.C.; HAMADEH, M.J. Influence of endurance exercise training and sex on intra myocellular lipid and mitochondrial ultrastructure,

substrate use, and mitochondrial enzyme activity. **American Journal of Physiology**, vol. 292, n. 3, p. 1271-1278, 2007.

THOMAS, R.J.; NELSON, J.K.; SILVERMAN, S.J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. Tradução: Ricardo Petersen. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TIMMONS, B.W.; BAR-OR, O.; RIDDELL, M.C. Influence of age and pubertal status on substrate utilization during exercise with and without carbohydrate intake in healthy boys. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 32, n. 3, p. 416-425, 2007.

TOMASZEWSKI, M.; BRIAN, N.J.R.; FADI, J.; CHARCHAR, F.; DOMINICZAK, A. Essential hypertension and beta2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis. **Hypertension**, v. 40, p. 286-91, 2002.

TOZO, T.A.A.; PEREIRA, B.O.; MENEZES JUNIOR, F.J.; MONTENEGRO, C.M.; MOREIRA, C.M.M.; LEITE, N. Hypertensive measures in schoolchildren: risk of central obesity and protective effect of moderate-to-vigorous physical activity. **Arq Bras Cardiol**, v. 115, n. 1, p. 42-49, 2020.

VAN AGGEL-LEIJSEN, D.P.; SARIS, W.H.; WAGENMAKERS, A.J.; SENDEN, J.M.; VAN BAAK, M.A. Effect of exercise training at different intensities on fat metabolism of obese men. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, p. 1300-1309, 2002.

VENABLES, M.C.; ACHTEN, J.; JEUKENDRUP, A.E. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: A cross-sectional study. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, p. 160-167, 2005.

VENABLES, M.C.; JEUKENDRUP, A.E. Endurance training and obesity: effect on substrate metabolism and insulin sensitivity. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, p. 495-502, 2008.

VIANA, R.B.; NAVES, J.P.A.; COSWIG, V.S.; LIRA, C.A.B.; STEELE, J.; *et al.* Is interval training the magic bullet for fat loss? A Systematic review and meta-analysis comparing moderate-intensity continuous training with high-intensity training (HIIT). **Br J Sports Med**, v. 53, n. , p. 655-64, 2019.

WEIHRAUCH-BLÜHER, S.; SCHWARZ, P.; KLUSMANN, J.H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 92, p. 147-152, 2019.

WILLIS, L.H.; SLENTZ, C.A.; BATEMAN, L.A.; SHIELDS, A.T.; PINER, L.W.; BALES, C. W.; *et al.* Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. **Journal of applied physiology** (Bethesda, Md. : 1985), v. 113, n. 12, p. 1831-7, 2012.

YOU, T.; ARSENIS, N.C.; DISANZO, B.L.; LAMONTE, M.J. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. **Sports Medicine**, v. 43, n. 4, p. 243-256, 2013.

ZAKRZEWSKI, J.K.; TOLFREY, K. Exercise protocols to estimate fatmax and maximal fat oxidation in children. **Pediatric Exercise Science**, v. 23, p. 122-135, 2011.

ZAKRZEWSKI, J.K.; STEVENSON, E.J.; TOLFREY, K. Effect of breakfast glycemic index on metabolic responses during rest and exercise in overweight and non-overweight adolescent girls. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, p. 436-442, 2012.

ZAKRZEWSKI, J.K.; TOLFREY, K. Comparison of fat oxidation over a range of intensities during treadmill and cycling exercise in children. **Eur J Appl Physiol**, v. 112, p. 163-171, 2012.

ZAKRZEWSKI, J.K.; TOLFREY, K. Acute effect of fatmax exercise on the metabolism in overweight and nonoverweight girls. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, p. 1698-1705, 2012a.

ZUNQUIN, G.; THEUNYNCK, D.; SESBOUE, B.; ARHAN, P.; BOUGLE, D. Evolution of fat oxidation during exercise in obese pubertal boys: Clinical implications. **J Sports Sci**, v. 27, p. 315-318, 2009.

ZUNTZ, N.; SCHUMBURG, L. Studien zu einer Physiologie des Marsches. **Quoted in Lusk, Berlin**, p. 361, 1901.

4 ESTUDO 2: INTERAÇÃO ENTRE DIFERENTES PROTOCOLOS DE EXERCÍCIOS E O POLIMORFISMO Gln27Glu DO GENE *ADRB2* SOBRE A OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E O PERFIL CARDIOMETABÓLICO EM ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO

4.1 INTRODUÇÃO

O exercício aeróbio é uma das principais estratégias na regulação do peso corporal, prevenção e tratamento da obesidade, assim como do diabetes tipo 2 (DM2), pois além de potencializar o gasto energético, aumenta absorção de glicose das células musculares e promove diminuição da resistência insulínica (HOJJATI & SHAHSAVARI, 2015). No entanto, a população em geral não se beneficia igualmente da prática de exercícios físicos, uma vez que, além do próprio exercício aplicado, tais efeitos dependem de outros fatores ambientais tais como a dieta e também dos fatores genéticos individuais (JESUS *et al.*, 2018).

É bem descrito o importante papel que genes específicos possuem na regulação do peso por meio da ação de seus produtos na regulação do gasto energético, oxidação de substratos, modulação do apetite, metabolismo lipídico, adipogênese, termogênese e diferenciação celular (GIOVANINNI *et al.*, 2014). Neste sentido, o gene *ADRB2* é expresso no tecido adiposo subcutâneo e mobiliza lipídios dentro células adiposas humanas estimulando a lipólise (CAMPS *et al.*; 2019). Embora o tecido adiposo contenha $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$ adrenoreceptores, catecolaminas induzidas por resistência à obesidade aparecem principalmente por causa de defeitos de estimulação do *ADRB2* (SZENDREI *et al.*, 2016).

O *ADRB2* é codificado por um gene destituído de íntrons e localizado no cromossomo 5q31-32, e, foram descritos 12 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs - *Single Nucleotide Polymorphism*) para o gene *ADRB2*. Destes, quatro (Arg16Gly-rs1042713, Gln27Glu-rs1042714, Trh164Ile-rs1800888 e Val34Met-rs36008922) ocasionam alterações em aminoácidos do receptor e apresentam importância funcional (SCHENA & CAPLAN, 2019; ISAYEVA *et al.*, 2018). Polimorfismos genéticos podem ser caracterizados como alterações em um sítio particular de nucleotídeo no qual as moléculas de DNA da população frequentemente diferem na identidade do par de nucleotídeos que ocupam o sítio

(HARTL & CLARK, 2010) e têm sido associados a uma série de manifestações de doenças tais como hipertensão, dislipidemia, síndrome metabólica e diabetes (ARADILLAS-GARCÍA *et al.*, 2017; ROSADO, BRESSAN & MARTINEZ, 2015).

Um dos polimorfismos de nucleotídeo único mais frequente, rs1042714 (C>G), ocasiona a troca do resíduo glutamina (Gln) por ácido glutâmico (Glu) na posição 27 da proteína madura e altera a função receptor *ADRB2* (ZHANG *et al.*, 2014) O alelo 27Glu possui associação negativa com diversos fatores de risco cardiometabólico, como excesso de peso e distribuição da gordura corporal em adolescentes e adultos, taxas de máxima oxidação de gorduras, gasto energético e exercício físico (JESUS *et al.*, 2019; LEITE *et al.*, 2018; MILANO-GAI *et al.*, 2018; ROSADO, BRESSAN & MARTINEZ, 2015; MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002).

Os efeitos do exercício sobre a redução de peso variam entre os indivíduos, sendo influenciados por uma variedade de fatores, como os ambientais, a intensidade do exercício, massa muscular, nível de hormônios circulantes, idade e de gênero. Os genótipos dos genes envolvidos no gasto energético podem interferir na eficiência do exercício, entretanto há uma lacuna na literatura se a resposta à intensidade e à duração do exercício aeróbico podem sofrer interferência por alelos menos frequentes (LEITE *et al.*, 2018; ROSADO, BRESSAN & MARTINEZ, 2015).

Pesquisas realizadas em 15 mulheres obesas apontaram que, após teste de VO_2 max em esteira ergométrica, tanto a lipólise quanto a oxidação de gorduras promovida por uma intervenção de exercícios submáximos agudos, foram menores no grupo portador do alelo 27Glu do gene *ADRB2* (MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002). Rosado, Bressan & Martinez, 2015 avaliaram a influência do polimorfismo Gln27Glu do gene do receptor β 2-adrenérgico (*ADRB2*), ingestão de gordura e atividade física no gasto energético (EE) e no estado nutricional de mulheres obesas, sugerindo que os fatores ambientais e o polimorfismo Gln27Glu não influenciaram o estado nutricional e a EE de mulheres obesas, mas a atividade física em mulheres obesas com polimorfismo no gene *ADRB2* pode promover a oxidação da gordura. Os resultados sugerem que é importante incentivar a prática de exercício físico, considerando a alta frequência desse polimorfismo em obesos.

4.2 OBJETIVOS

4.2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da interação entre o polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* e dois diferentes treinamentos com exercícios físicos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.3.1 Caracterização do Estudo

Este estudo possui delineamento experimental (THOMAS, NELSON & SILVERMAN, 2012) e a amostra foi composta por 203 adolescentes de seis colégios da rede estadual pública de ensino, localizados no município de Curitiba/PR. As variáveis independentes são os diferentes treinamentos com exercícios físicos e o polimorfismo genético Gln27Glu do gene *ADRB2*, ao passo que as variáveis dependentes são as relacionadas ao perfil cardiometabólico (composição corporal, perfil lipídico, variáveis pressóricas e aptidão cardiorrespiratória) e FATMAX.

4.3.2 Participantes

O recrutamento dos participantes está detalhado no item 3.3.2 do Estudo 1.

4.3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão estão detalhados no item 3.3.3 do Estudo 1. Além disso, foram excluídos os adolescentes que tiveram o genótipo indeterminado para o polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2*. O desenho experimental do estudo 2 está disposto na Figura 4.1.

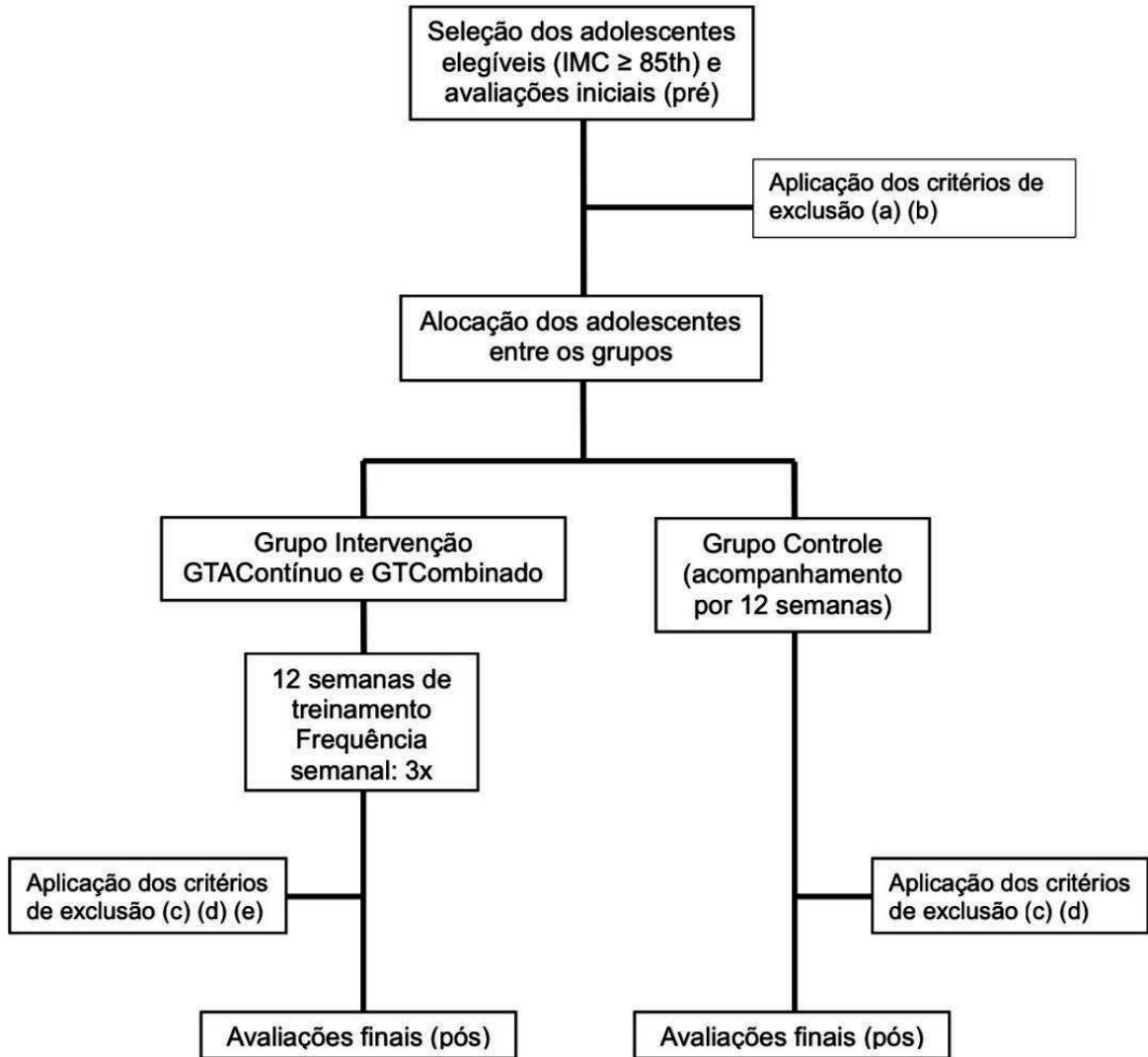


Figura 4.1 Desenho experimental do estudo 2.

4.3.4 Avaliação Clínica

Os procedimentos da avaliação clínica estão detalhados no item 3.3.4 do Estudo 1.

4.3.5 Avaliações Antropométricas e da Composição Corporal

Os procedimentos metodológicos utilizados na avaliação e classificação dos dados antropométricos e de composição corporal como estatura, peso, cálculos do IMC, IMC-escore Z, MG, MLG e %MG estão descritos no item 3.3.5 do Estudo 1.

4.3.6 Exames Laboratoriais

Foi necessária coleta sanguínea para determinar as concentrações de glicose, insulina, colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c e triacilglicerol (TG). Os procedimentos metodológicos realizados na coleta sanguínea e avaliação estão descritos no item 3.3.6 do Estudo 1.

4.3.7 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória

O procedimento metodológico utilizado na avaliação da aptidão cardiorrespiratória está descrito no item 3.3.7 do Estudo 1.

4.3.8 Teste de Força Máxima

Os procedimentos metodológicos utilizados no teste de força máxima (1 RM) estão descritos no item 3.3.8 do Estudo 1.

4.3.9 Análise da Oxidação Máxima de Gorduras

Os procedimentos metodológicos realizados na análise e avaliação da FATMAX estão descritos no item 3.3.9 do Estudo 1.

4.3.10 Orientação Nutricional

As informações sobre orientação nutricional realizadas aos adolescentes estão descritas no item 3.3.10 do Estudo 1.

4.3.11 Programa de Treinamento com Exercícios Físicos

O programa de exercício físico compreendeu dois tipos distintos de treinamento: Treinamento Aeróbio Contínuo (TAC) e Treinamento Combinado (TC). O detalhamento de cada tipo de treinamento está descrito nos itens 3.3.11.1 e 3.3.11.2 do Estudo 1.

4.3.12 Genotipagem

A genotipagem foi realizada no Laboratório de Polimorfismos e Ligação do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná (UFPR). As amostras de sangue foram coletadas e submetidas à extração de DNA leucocitário pelo método de Lahiri & Nurnberger (1991) com modificações (APÊNDICE C). A extração de DNA das amostras de plasma foi realizada pelo QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN). A genotipagem foi realizada pelo método de PCR com Taqman. Para a genotipagem, utilizou-se o Kit TaqMan SNP genotyping assays da Applied Biosystems, as reações foram realizadas em aparelho Eppendorf Matercycler Realplex 2 e as análises feitas com o software Eppendorf realplex v. 1.5.

A extração de DNA se constituiu em quatro etapas: 1) Obtenção da camada de leucócitos por centrifugação do sangue total coletado com anticoagulantes EDTA; 2) Lise de eritrócitos por meio dos detergentes IGEPAL CA630 (SIGMA), SDS 10% e soluções hipotônicas TKMI e TKM2; 3) Precipitação de proteínas com NaCl 6M; 4) Precipitação de DNA genômico com etanol absoluto. A técnica de PCR permitiu a detecção, ciclo a ciclo, com elevada sensibilidade e especificidade da intensidade de fluorescência emitida em decorrência da amplificação da sequência de DNA-alvo. Ao final da reação, de acordo com o genótipo, apresentou-se no caso dos homozigotos uma ou outra fluorescência, e no caso de heterozigotos apresentaram-se ambas as fluorescências. O QUADRO 4.1 apresenta a caracterização da distinção dos genótipos entre indivíduos com e sem a presença dos alelos menos frequentes do gene *ADRB2*.

QUADRO 4.1 – CLASSIFICAÇÃO GENOTÍPICA ENTRE INDIVÍDUOS COM E SEM A PRESENÇA DO POLIMORFISMO Gln27Glu DO GENE *ADRB2*

Gene	Alelo	Classificação Genotípica	
		Usual	Presença do alelo menos frequente
<i>ADRB2</i>	27Gln	27Gln (27Gln/27Gln)	27Glu (27Gln/27Glu + 27Glu/27Glu)

4.3.13 Análise Estatística

Foi realizada estatística descritiva dos dados individuais e dos grupos estudados, e a normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de

Kolgomorov-Smirnov. As frequências genótípicas do alelo 27Glu foram obtidas por contagem direta, as comparações de proporções entre os grupos quanto ao sexo e o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* foram verificadas por meio do teste de Qui-quadrado (χ^2). As análises estatísticas foram realizadas para os genótipos Gln27Glu e Glu27Glu combinados (adolescentes com polimorfismo ou portadores do alelo 27Glu) e genótipo Gln27Gln (adolescentes sem polimorfismo, portadores do alelo usual ou portadores do alelo 27Gln). O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções da avaliação do estágio puberal. As comparações das variáveis antropométricas, da composição corporal, do perfil cardiometabólico, de aptidão física e relacionadas à oxidação máxima de gorduras foram distribuídas de acordo com a ausência ou presença do polimorfismo Gln27Glu e analisadas por teste *t de Student* para as variáveis que apresentarem normalidade (com média e desvio padrão) e teste *U-Mann Whitney* para as que não apresentarem distribuição normal (mediana e intervalo interquartil).

Para as comparações das variáveis antropométricas, da composição corporal, do perfil cardiometabólico, da aptidão física e relacionadas à oxidação máxima de gorduras entre os momentos pré e pós (fator tempo) e interação grupos x tempo (fator grupo) foram realizadas por meio do teste de ANOVA fatorial mista de duas vias com medidas repetidas e para as comparações entre as variáveis não apresentarem distribuição normal utilizou-se o teste de *Kruskal-Wallis*. Nas variáveis que atestaram diferenças médias entre os grupos no *baseline*, a comparação no pós intervenção foi calculada por meio da ANCOVA, com a medida de *baseline* como covariante. O post-hoc de *Bonferroni* foi aplicado em todas as análises para verificar a diferenças entre os grupos para as variáveis com ANOVA significativa.

Nas variáveis em que houve efeito significativo na interação grupo x tempo ou tempo após 12 semanas foi realizado teste t pareado e calculado o *cohen's d* com apresentação em gráficos para representação da magnitude observada do efeito (COHEN, 1992). A comparação da magnitude dos efeitos o *effect size (es)* foi classificada em trivial $\leq 0,19$; provavelmente benéfico $\geq 0,20$ a $0,49$; benéfico $\geq 0,50$ - $0,79$; muito benéfico $\geq 0,80$ (COHEN, 1992). As análises foram realizadas no software SPSS versão 19. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$.

4.4 RESULTADOS

O total de participantes do presente estudo foi de 203 adolescentes de ambos os sexos, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos no item 3.4 do Estudo 1, nesta pesquisa foram excluídos mais seis indivíduos, pois não foi possível realizar a genotipagem do polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2*. Diante disto, 156 adolescentes compuseram as análises estatísticas, conforme fluxograma final do estudo 2 (FIGURA 4.2).

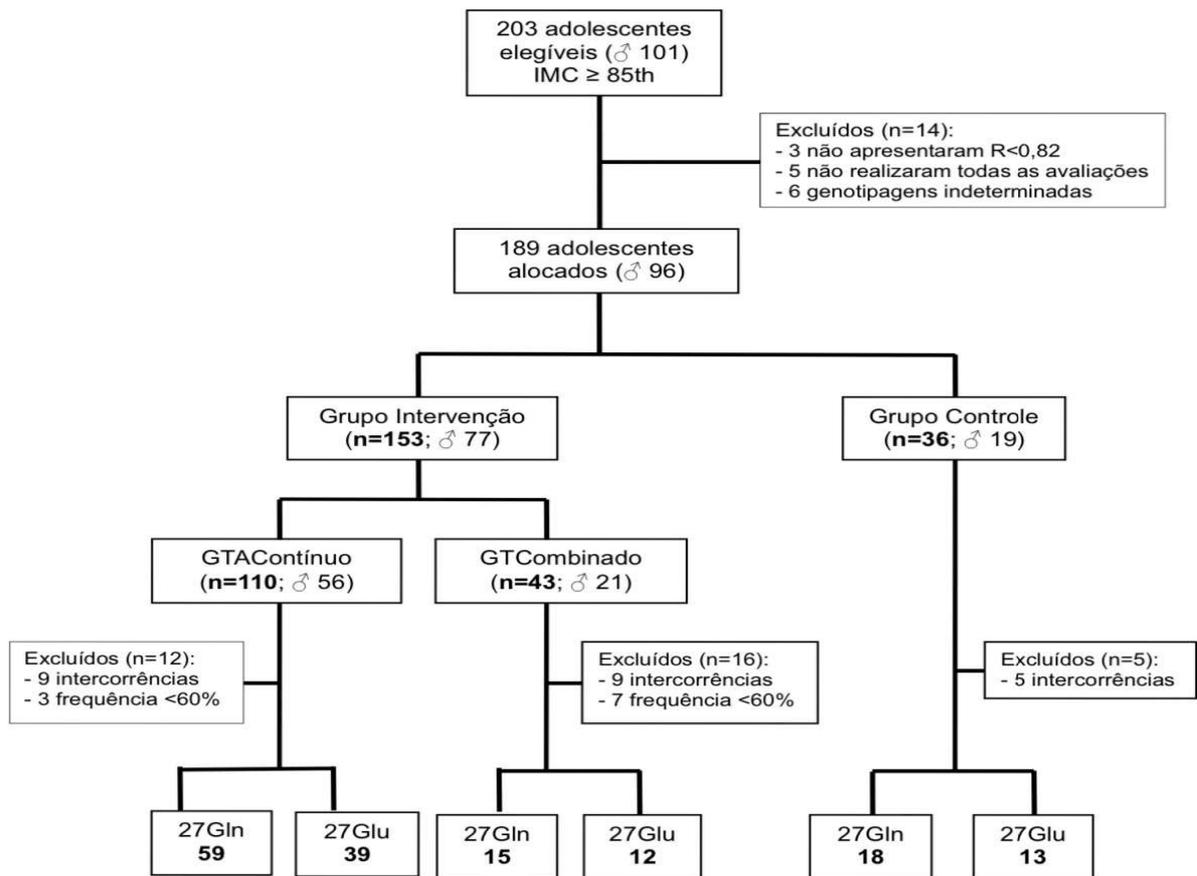


Figura 4.2. Fluxograma final do estudo 2.

A frequência alélica do 27Glu foi de 24,68% e a frequência genotípica foi: Gln27Gln (n=92; 58,97%), Gln27Glu (n=51; 32,69%) e Glu27Glu (n=13; 8,33%), o que indicou que os dados estão em equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, ou seja, os valores observados são semelhantes aos esperados ($\chi^2 = 2,27$; $p = 0,132$). Os modelos de interação alélica recessivo, dominante e com ausência de dominância foram testados e optou-se por adotar o modelo dominante de interação alélica,

devido ao efeito observado e consistência dos resultados. Assim, os indivíduos foram agrupados em portadores (Gln27Glu + Glu27Glu, ou 27Glu) e não portadores (Gln27Gln, ou 27Gln) do alelo 27Glu.

A Tabela 4.1 apresenta o perfil geral das variáveis antropométricas, da composição corporal e de perfil cardiometabólico da amostra dividida de acordo com a ausência (alelo 27Gln; n=92) ou presença (alelo 27Glu; n=64) do polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2*. Entre os adolescentes sem o polimorfismo 44,57% eram do sexo masculino (n=41) e 55,43% do sexo feminino (n=51), enquanto que dentre os portadores do polimorfismo 57,81% eram do sexo masculino (n=37) e 42,19% do sexo feminino (n=27), com semelhança na distribuição entre os grupos (p=0,19).

Quanto à avaliação do estágio puberal no grupo “alelo 27Gln” 6 (6,52%) foram classificados como púberes e 86 (93,48%) como pós-púberes; no grupo “27Glu” 1 (1,56%) foi classificado como púbere e 63 (98,44%) como pós-púberes, com semelhança na proporção entre os grupos (p=0,14).

Os adolescentes do grupo sem o polimorfismo (27Gln) apresentaram médias significativamente menores de RCEst (p=0,03) e CT (p=0,03) quando comparados ao grupo de adolescentes portadores do polimorfismo (27Glu). Não houve diferenças significativas entre os grupos para as demais variáveis antropométricas, de composição corporal e de perfil cardiometabólico.

TABELA 4.1 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu DO GENE *ADRB2*

	27Gln (n=92)	27Glu (n=64)	p
Antropométricas			
Sexo (F/M)	(41/51)	(37/27)	0,19*
Tanner (4/5)	(6/86)	(1/63)	0,14**
Idade (anos)	14,16 ± 1,50	13,91 ± 1,48	0,31
MC (kg)	77,36 ± 12,77	77,95 ± 13,95	0,78
Estatua (cm) #	1,62 (0,09)	1,61 (0,09)	0,38
IMC (kg/m ²)	29,09 ± 2,86	29,76 ± 3,51	0,19
IMC-z #	2,23 (0,50)	2,35 (0,53)	0,15
CA (cm)	96,87 ± 7,94	98,93 ± 9,22	0,14
RCEst	0,59 ± 0,05	0,61 ± 0,05	0,03
Composição corporal			
MG (kg)	34,20 ± 9,43	33,44 ± 11,05	0,64
MLG (kg)	43,13 ± 7,48	44,52 ± 7,51	0,26
%MG #	43,84 (7,01)	42,20 (7,99)	0,18
Perfil cardiometabólico			
PAS (mmHg)	106,63 ± 14,45	108,17 ± 14,06	0,51
PAD (mmHg)	70,10 ± 11,97	67,62 ± 9,88	0,17
GLI (mg/dL)	89,26 ± 7,79	88,55 ± 9,15	0,60
INS (μU/ml)	15,20 ± 6,39	14,80 ± 6,19	0,70
HOMA-IR	3,546 ± 0,660	3,495 ± 0,775	0,65
QUICKI	0,3182 ± 0,015	0,3211 ± 0,021	0,33
CT (mg/dL)	153,90 ± 27,20	164,69 ± 33,44	0,03
HDL-c (mg/dL)	48,19 ± 6,39	49,57 ± 7,36	0,21
LDL-c (mg/dL)	84,74 ± 16,41	87,90 ± 21,64	0,30
TG (mg/dL)	94,35 ± 12,56	96,96 ± 12,20	0,20

Nota: #variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *U-Mann Whitney*); *teste qui-quadrado; **teste exato de Fisher; MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; PAD= pressão arterial sistólica; pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; p≤0,05.

As variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras estão apresentadas na Tabela 4.2. O grupo de adolescentes sem o polimorfismo (27Gln) apresentaram médias significativamente maiores de FATMAX (p=0,02) quando comparados ao grupo de adolescentes portadores do polimorfismo (27Glu). Não houve diferença significativa entre os grupos para FC_{REP}, FC_{MAX}, VO₂max absoluto, VO₂max relativo à massa corporal, FC_{FATMAX}, R_{FATMAX} e Zona de FATMAX.

TABELA 4.2 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu DO GENE *ADRB2*

	27Gln (n=92)	27Glu (n=64)	p
Aptidão física			
FC _{REP} (bpm)	79,88 ± 5,66	80,48 ± 5,01	0,49
FC _{MAX} (bpm)	193,76 ± 7,75	193,53 ± 6,87	0,85
VO ₂ max (L/min)	2,739 ± 0,42	2,764 ± 0,37	0,70
VO ₂ max/MLG (ml/kg.min)	34,16 ± 4,68	34,60 ± 4,93	0,57
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)			
FC _{FATMAX}	139,67 ± 12,37	139,05 ± 15,01	0,78
R _{FATMAX}	0,795 ± 0,025	0,796 ± 0,018	0,89
FATMAX (kcal/min)	8,34 ± 2,12	7,61 ± 1,72	0,02
Zona de FATMAX (%)	0,52 ± 0,11	0,51 ± 0,13	0,65

Nota: FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; p≤0,05.

A Tabela 4.3 expõe as variáveis antropométricas, da composição corporal e perfil cardiometabólico da amostra dividida de acordo com a ausência (alelo 27Gln) ou presença (alelo 27Glu) do polimorfismo Gln27Glu e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle). Houve semelhança quanto à distribuição da proporção do sexo das amostras, bem como não houve diferença significativa entre os grupos para as variáveis antropométricas e da composição corporal, com exceção dos adolescentes portadores do polimorfismo que apresentaram maiores médias de RCEst em comparação ao não portadores no GTAContínuo (p=0.01). Em relação às variáveis do perfil cardiometabólico os portadores do polimorfismo apresentaram maiores médias de CT em comparação aos não portadores no GTAContínuo (p=0.01). As demais variáveis do perfil cardiometabólico foram semelhantes entre os grupos (p>0,05).

TABELA 4.3 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE

	GTAContínuo		p	GTCombinado		p	GControle		p	F	p
	27Gln (n=59)	27Glu (n=39)		27Gln (n=15)	27Glu (n=12)		27Gln (n=18)	27Glu (n=13)			
Antropométricas											
Sexo (F/M)	24/35	24/15	0,08	7/8	7/5	0,53	10/8	5/8	0,41	8,45	0,74
Idade (anos)	13,89 ± 1,69	13,61 ± 1,76	0,43	14,72 ± 0,93	14,30 ± 0,65	0,20	14,56 ± 0,97	14,45 ± 0,73	0,73	2,71	0,07
MC (kg)	77,11 ± 13,41	76,27 ± 15,85	0,78	77,97 ± 11,23	79,73 ± 11,66	0,69	77,66 ± 12,45	81,35 ± 8,74	0,37	0,36	0,70
Estatura (m) [#]	1,63 (0,10)	1,60 (0,11)	0,15	1,63 (0,08)	1,63 (0,04)	0,91	1,62 (0,08)	1,65 (0,06)	0,37	1,17	0,31
IMC (kg/m ²)	29,00 ± 2,98	29,71 ± 3,83	0,30	29,21 ± 2,65	29,77 ± 3,62	0,65	29,30 ± 2,78	29,92 ± 2,47	0,53	0,01	0,99
IMC-z [#]	2,27 (0,52)	2,48 (0,54)	0,06	2,11 (0,47)	2,14 (0,50)	0,91	2,23 (0,48)	2,21 (0,47)	0,92	0,73	0,48
CA (cm)	96,20 ± 8,89	99,14 ± 11,04	0,15	97,71 ± 7,57	98,85 ± 4,74	0,65	98,40 ± 4,09	98,42 ± 6,32	0,99	0,37	0,69
RCEst	0,59 ± 0,05	0,62 ± 0,06	0,01	0,60 ± 0,05	0,61 ± 0,03	0,78	0,61 ± 0,03	0,60 ± 0,04	0,49	2,02	0,14
Composição corporal											
MG (kg)	33,19 ± 9,86	33,04 ± 11,86	0,95	36,63 ± 7,31	34,11 ± 8,36	0,41	35,52 ± 9,52	34,04 ± 11,44	0,70	0,16	0,85
MLG (kg)	43,93 ± 7,31	43,24 ± 7,49	0,65	41,21 ± 7,11	45,68 ± 8,71	0,16	42,15 ± 8,37	47,31 ± 5,80	0,07	2,44	0,09
%MG [#]	42,56 (6,82)	42,45 (7,40)	0,94	46,86 (6,09)	42,59 (7,93)	0,13	45,57 (7,57)	41,11 (10,16)	0,17	1,47	0,23
Perfil cardiometabólico											
PAS (mmHg)	106,73 ± 12,3	108,90 ± 16,5	0,46	111,27 ± 15,6	108,67 ± 11,1	0,63	102,46 ± 19,0	105,54 ± 6,84	0,58	0,35	0,71
PAD (mmHg)	69,63 ± 9,90	70,31 ± 10,67	0,75	73,07 ± 13,54	64,33 ± 8,31	0,06	69,22 ± 16,54	62,62 ± 5,32	0,18	2,55	0,08
GLI (mg/dL)	89,04 ± 7,78	88,89 ± 9,20	0,93	89,42 ± 7,29	86,88 ± 8,10	0,40	89,88 ± 8,62	89,08 ± 10,41	0,82	0,21	0,81
INS (μUI/mL)	15,32 ± 7,14	14,44 ± 6,94	0,55	15,23 ± 5,27	15,06 ± 4,63	0,93	14,81 ± 4,70	15,69 ± 5,30	0,63	0,22	0,80
HOMA-IR	3,552 ± 0,68	3,555 ± 0,78	0,97	3,502 ± 0,40	3,567 ± 0,64	0,76	3,571 ± 0,78	3,280 ± 0,88	0,34	0,56	0,57
QUICKI	0,32 ± 0,01	0,32 ± 0,02	0,86	0,31 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,15	0,32 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,67	0,77	0,47
CT (mg/dL)	153,97 ± 27,2	168,16 ± 33,5	0,02	150,27 ± 34,3	159,51 ± 46,3	0,56	156,72 ± 20,8	159,07 ± 15,5	0,73	0,45	0,64
HDL-c (mg/dL)	47,18 ± 6,52	49,27 ± 8,17	0,16	47,70 ± 6,38	51,78 ± 4,21	0,07	51,91 ± 4,67	48,43 ± 7,11	0,11	2,65	0,07
LDL-c (mg/dL)	85,18 ± 16,39	88,31 ± 24,42	0,45	82,22 ± 19,20	85,59 ± 22,12	0,68	85,43 ± 14,71	88,86 ± 10,84	0,48	0,00	1,00
TG (mg/dL)	93,98 ± 12,76	97,62 ± 12,60	0,17	95,55 ± 12,90	97,33 ± 11,17	0,71	94,56 ± 12,27	94,67 ± 12,55	0,98	0,24	0,79

Nota: [#]variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *Kruskal-Wallis*); MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; PAS= pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; p<0,05.

A média de gasto calórico total por sessão foi semelhante entre os grupos de intervenção divididos conforme a ausência (alelo 27Gln) ou presença (alelo 27Glu) do polimorfismo Gln27Glu. Os adolescentes não portadores do polimorfismo apresentaram maiores médias de FATMAX em comparação aos portadores no GTCombinado ($p=0,04$), e, a FC_{FATMAX} que foi maior entre os adolescentes não portadores do polimorfismo em comparação aos portadores no GControle ($p=0,01$). As demais variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras foram semelhantes entre os grupos ($p>0,05$) (TABELA 4.4).

TABELA 4.4 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27GLN) OU PRESENÇA (27GLU) DO POLIMORFISMO GLN27GLU E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE

	GTContínuo		<i>p</i>	GTCombinado		<i>p</i>	GControle		<i>p</i>	F	<i>p</i>
	27Gln (n=59)	27Glu (n=39)		27Gln (n=15)	27Glu (n=12)		27Gln (n=18)	27Glu (n=13)			
Aptidão física											
FC_{REP} (bpm)	79,39 ± 6,81	81,00 ± 6,08	0,24	80,60 ± 2,59	81,08 ± 2,31	0,62	80,89 ± 2,42	78,38 ± 1,98	0,15	1,65	0,20
FC_{MAX} (bpm)	192,73 ± 8,7	193,95 ± 7,5	0,48	195,67 ± 3,31	192,33 ± 4,9	0,70	195,56 ± 6,3	193,39 ± 6,5	0,42	1,29	0,28
VO_2max (L/min)	2,75 ± 0,41	2,77 ± 0,42	0,87	2,64 ± 0,54	2,76 ± 0,35	0,54	2,78 ± 0,36	2,77 ± 0,27	0,94	0,72	0,49
VO_2max/MLG (ml/kg.min)	34,47 ± 5,23	34,54 ± 5,23	0,95	32,82 ± 3,63	35,31 ± 4,84	0,14	34,27 ± 3,39	34,14 ± 4,38	0,93	0,19	0,83
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)											
FC_{FATMAX}	137,7 ± 11,3	140,3 ± 16,3	0,36	142,7 ± 10,3	140,7 ± 13,4	0,67	143,33 ± 16,03	133,62 ± 11,50	0,05	0,37	0,69
R_{FATMAX}	0,79 ± 0,02	0,79 ± 0,01	0,32	0,81 ± 0,05	0,80 ± 0,03	0,75	0,80 ± 0,02	0,80 ± 0,02	0,87	2,42	0,09
FATMAX (kcal/min)	8,30 ± 2,22	7,92 ± 1,73	0,37	8,58 ± 2,52	6,94 ± 1,68	0,04	8,28 ± 1,49	7,31 ± 1,60	0,09	1,12	0,33
Zona de FATMAX (%)	0,55 ± 0,10	0,57 ± 0,10	0,78	0,55 ± 0,18	0,63 ± 0,12	0,89	0,55 ± 0,14	0,44 ± 0,12	0,20	0,95	0,39

Nota: Gasto Calórico= média de gasto calórico por sessão de treinamento; FC_{REP} = frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX} = frequência cardíaca máxima; VO_2max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO_2max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX} = frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX} = razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; $p \leq 0,05$.

Tanto o gasto calórico médio, quanto a $FC_{MÉDIA}$ por sessão de treinamento foram semelhantes entre os grupos divididos de acordo com ausência (27Gln) ou presença (27Glu) do polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* (TABELA 4.5).

TABELA 4.5 – CARACTERÍSTICAS DO GASTO CALÓRICO DE ACORDO COM A AUSÊNCIA OU PRESENÇA DO POLIMORFISMO Gln27Glu

	Alelo	27Gln (n=74)		27Glu (n=51)		p
		n	Média ± DP	n	Média ± DP	
Gasto calórico (kcal/sessão)	GTAContínuo	59	519,6 ± 30,7	39	510,6 ± 38,4	0,20
FC _{MÉDIA} (bpm)			132,65 ± 6,74		134,66 ± 6,83	0,15
Gasto calórico kcal/sessão)	GTCombinado	15	499,2 ± 40,9	12	508,5 ± 40,3	0,56
FC _{MÉDIA} (bpm)			146,20 ± 4,45		147,25 ± 5,58	0,59

Nota: Gasto calorico= média de gasto calórico por sessão de treinamento; Gasto calorico= média de gasto calórico por sessão de treinamento; FC_{MÉDIA}= frequência cardíaca média durante sessão de treinamento; p≤0,05.

A Tabela 4.6 apresenta as variáveis antropométricas, da composição corporal e cardiometabólicas pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência (alelo 27Gln) ou presença (alelo 27Glu) do polimorfismo Gln27Glu e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle) controlados para o efeito tempo. Após 12 semanas, segundo a ANOVA mista de duas vias com medidas repetidas, foram observadas interações significativas no fator tempo na diminuição de MC (alelo 27Gln > alelo 27Glu; p=0,03) no GTAContínuo, MG (alelo 27Gln > alelo 27Glu; p=0,03) e PAD (alelo 27Gln > alelo 27Glu; p=0,03) no GTCombinado, e, MLG (alelo 27Gln > alelo 27Glu; p=0,02) no GControle.

No GTAContínuo, os portadores do alelo 27Gln apresentaram redução de MC, IMC, IMC-z, CA, RCEst, MG, %MG e TG, e, aumento de estatura, QUICKI e HDL-c, ao passo que os portadores do alelo 27Glu apresentaram redução de MC, IMC, IMC-z, CA, RCEst, MG, %MG e HOMA-IR, e, aumento de estatura, QUICKI e HDL-c.

No GTCombinado, os portadores do alelo 27Gln apresentaram redução de MC, IMC, CA, RCEst, MG, %MG, PAS, PAD, INS e HOMA-IR, e, aumento de MLG e QUICKI, enquanto que os portadores do alelo 27Glu apresentaram redução de MC, IMC, IMC-z, RCEst, MG, %MG e HOMA-IR, e, aumento de MLG e %MLG.

No GControle, os portadores do alelo 27Gln apresentaram aumento de estatura, entretanto os portadores do alelo 27Glu apresentaram aumento de MC e MLG, e, diminuição de PAD e TG em comparação aos portadores do alelo 27Gln.

TABELA 4.6 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu PARA O EFEITO TEMPO

	GTAContínuo					GTCombinado					GControle				
	27Gln (n=59)		27Glu (n=39)		T (p)	27Gln (n=15)		27Glu (n=12)		T (p)	27Gln (n=18)		27Glu (n=13)		T (p)
	pré	pós	pré	pós		pré	pós	pré	pós		pré	pós	pré	pós	
Antropométricas															
MC (kg)	77,1±13,4	74,4±13,3*	76,2±15,85	74,6±15,4*	0,03	77,9±11,2	76,2±10,9*	79,7±11,66	78,8±10,7*	0,12	77,6±12,45	77,9±12,84	81,3±8,7	82,7±8,4*	0,21
Estatura (m) [#]	1,63 (0,10)	1,63 (0,10)*	1,60(0,11)	1,60(0,10)*	0,83	1,63(0,08)	1,63(0,07)	1,63(0,04)	1,64(0,04)	0,24	1,62(0,08)	1,63(0,1)*	1,65(0,06)	1,65(0,06)	0,44
IMC (kg/m ²)	29,0± 2,98	27,7±3,11*	29,7±3,8	28,7±3,6*	0,06	29,2±2,6	28,6±2,5*	29,7±3,6	29,2±3,3*	0,86	29,3±2,7	29,1±2,9	29,9±2,4	30,2±2,2	0,15
IMC-z [#]	2,27(0,52)	2,05(0,57)*	2,48(0,54)	2,31(0,57)*	0,12	2,11(0,47)	2,05(0,44)	2,14(0,50)	1,99(0,5)*	0,35	2,23(0,48)	2,18(0,50)	2,21(0,47)	2,18(0,51)	0,85
CA (cm)	96,2±8,8	92,9±9,7*	99,1±11,0	96,6±10,7*	0,58	97,7±7,5	95,3±7,7*	98,8±4,7	97,0±5,6	0,55	98,4±4,0	97,7±4,9	98,4±6,3	99,0±6,0	0,20
RCEst	0,59±0,05	0,57±0,06*	0,62±0,06	0,60±0,06*	0,62	0,60±0,05	0,59±0,05*	0,61±0,03	0,59±0,04*	0,78	0,61±0,03	0,60±0,04	0,60±0,04	0,60±0,04	0,15
Composição corporal															
MG (kg)	33,1±9,8	31,2±10,1*	33,0±11,8	31,1±12,4*	0,96	36,6±7,3	33,4±7,9*	34,1±8,3	32,5±8,0*	0,03	35,5±9,5	36,1±9,4	34,0±11,4	34,7±11,0	0,98
MLG (kg)	43,9±7,3	44,2±7,7	43,2±7,4	43,9±7,31	0,67	41,2±7,1	43,3±6,9*	45,6±8,7	46,9±8,2*	0,06	42,1±8,3	41,8±8,1	47,3±5,8	47,9±5,5*	0,02
%MG [#]	42,5(6,8)	40,8(7,9)*	42,4(7,40)	40,3(8,7)*	0,62	46,8(6,0)	43,5(7,4)*	42,5(7,9)	40,7(8,1)*	0,08	45,5(7,5)	46,1(7,1)	41,1(10,1)	41,3(9,6)	0,47
Perfil cardiometabólico															
PAS (mmHg)	106,7±12,3	105,5±12,2	108,9±16,5	106,6±12,3	0,69	111,2±15,6	104,7±13,5*	108,6±11,1	106,2±4,1	0,09	102,4±19,0	102,1±18,8	105,5±6,8	103,8±5,7*	0,47
PAD (mmHg)	69,6±9,9	68,2±9,0	70,3±10,6	67,4±8,9	0,39	73,0±15,6	68,3±10,1*	64,3±8,31	65,8±3,13	0,03	69,2±16,54	71,5±13,59	62,6±5,32	68,9±4,4	0,19
GLI (mg/dL)	89,0±7,7	87,7±6,6	88,8±9,2	87,5±6,0	0,99	89,4±7,2	86,4±6,6	86,8±8,1	86,1±6,0	0,32	89,8±8,6	89,3±7,1	89,0±10,4	86,4±9,3	0,42
INS (μUI/mL)	15,32±7,1	14,42±5,6	14,44±6,9	13,51±7,0	0,80	15,23±5,2	12,95±2,9*	15,06±4,6	13,44±4,1	0,65	14,81±4,7	13,85±3,6	15,69±5,3	14,99±2,5	0,80
HOMA-IR	3,552±0,6	3,381±0,8	3,559±0,7	3,144±0,8*	0,33	3,508±0,4	2,862±0,6*	3,564±0,6	2,807±0,86*	0,72	3,578±0,7	3,693±0,8	3,285±0,8	3,410±0,7	0,71
QUICKI	0,318±0,01	0,329±0,02*	0,319±0,02	0,328±0,02*	0,48	0,313±0,01	0,338±0,02*	0,324±0,02	0,339±0,02	0,34	0,320±0,01	0,310±0,01	0,323±0,01	0,315±0,02	0,91
CT (mg/dL)	153,9±27,2	155,3±28,4	168,1±33,5	163,1±26,1	0,11	150,2±34,3	147,3±29,4	159,5±46,3	153,5±26,0	0,70	156,7±20,8	156,4±18,1	159,0±15,5	158,9±13,1	0,80
HDL-c (mg/dL)	47,18±6,5	51,05±7,5*	49,27±8,1	52,73±7,0*	0,55	47,70±6,3	47,25±6,5	51,78±4,2	49,83±5,9	0,42	51,91±4,6	50,58±6,6	48,43±7,1	48,67±7,1	0,15
LDL-c (mg/dL)	85,1±16,3	87,2±22,7	88,3±24,4	87,8±19,27	0,59	82,2±19,2	82,9±19,8	85,5±22,1	84,5±16,1	0,70	85,4±14,7	86,5±11,2	88,8±10,8	85,2±15,8	0,24
TG (mg/dL)	93,9±12,7	90,8±15,9*	97,6±12,6	94,5±12,8	0,97	95,5±12,9	93,7±14,7	97,3±11,1	97,0±11,3	0,48	94,5±12,2	94,8±12,6	94,6±12,5	91,3±12,4*	0,08

Nota: [#] variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *Kruskal-Wallis*); GTAContínuo= grupo treinamento aeróbico contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; T= efeito do tempo; MC= massa corporal; IMC= índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst= relação cintura estatura; MG= massa gorda; MLG= massa livre de gordura; %MG= percentual de massa gorda; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR= *Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT= colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; *pós; p≤0,05.

A Tabela 4.7 apresenta as variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência (27Gln) ou presença (27Glu) do polimorfismo Gln27Glu e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle) controlados para o efeito tempo. Após 12 semanas, segundo a ANOVA mista de duas vias com medidas repetidas, foram observadas interações significativas no fator tempo no aumento do R_{FATMAX} (27Gln>27Glu; $p=0,04$) no GTAContínuo, diminuição da FC_{MAX} (27Gln>27Glu; $p=0,05$) e redução da FC_{FATMAX} (27Glu>27Gln; $p=0,05$) no GTCombinado, e, aumento da FC_{MAX} (27Glu>27Gln; $p=0,01$) no GControle.

No GTAContínuo, os portadores do alelo 27Gln apresentaram redução de FC_{REP} e zona de FATMAX, e, aumento de VO_2max absoluto, VO_2max relativo à MLG, R_{FATMAX} e FATMAX, ao passo que os portadores do alelo 27Glu apresentaram redução de FC_{REP} , FC_{MAX} e zona de FATMAX, e, aumento de VO_2max absoluto, VO_2max relativo à MLG, R_{FATMAX} e FATMAX.

No GTCombinado, os portadores do alelo 27Gln apresentaram redução de FC_{REP} e FC_{MAX} , e, aumento de VO_2max absoluto, VO_2max relativo à MLG e FATMAX, enquanto que os portadores do alelo 27Glu redução de FC_{REP} e zona de FATMAX, e, aumento de VO_2max absoluto, VO_2max relativo à MLG e FATMAX.

No GControle, os portadores do alelo 27Gln apresentaram reduções de FC_{REP} e FC_{MAX} , contudo não houve diferenças entre os portadores do alelo 27Glu para estas variáveis.

TABELA 4.7 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu PARA O EFEITO TEMPO

	GTAContínuo				T	GTCombinado				T	GControle				T
	27Gln (n=59)		27Glu (n=39)			27Gln (n=15)		27Glu (n=12)			27Gln (n=18)		27Glu (n=13)		
	pré	pós	pré	pós		pré	pós	pré	pós		pré	pós	pré	pós	
Aptidão física															
FC _{REP} (bpm)	79,3±6,81	75,6±6,81*	81,0±6,08	76,6±7,6*	0,85	80,6±2,59	76,8±2,39*	81,0±2,31	78,4±2,57*	0,41	80,8±2,42	79,0±2,62*	78,3±1,98	78,5±1,94	0,08
FC _{MAX} (bpm)	192,7±8,7	191,1±7,0	193,9±7,5	190,9±6,0*	0,22	195,6±3,3	192,0±4,5*	192,3±4,9	191,7±3,5	0,05	195,5±6,3	192,7±3,7*	193,3±6,5	195,3±3,2	0,01
VO ₂ max (L/min)	2,75±0,4	2,93±0,3*	2,77±0,4	2,92±0,3*	0,34	2,64±0,5	2,82±0,4*	2,76±0,3	2,85±0,3*	0,20	2,78±0,3	2,75±0,3	2,77±0,2	2,80±0,2	0,21
VO ₂ max/MLG	34,4±5,23	36,8±5,1*	34,5±5,2	36,3±5,3*	0,90	32,8±3,6	36,5±5,1*	35,3±4,8	37,3±4,0*	0,12	34,2±3,3	34,3±3,2	34,1±4,3	34,9±4,3	0,17
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)															
FC _{FATMAX}	137,7±11,3	138,8±9,81	140,3±16,	141,3±11,7	0,88	142,7±10,	140,0±19,	140,7±13,	149,6±13,	0,05	143,3±16,0	141,7±13,4	133,6±11,5	130,1±12,	0,84
R _{FATMAX}	0,79±0,02	0,80±0,01*	0,79±0,01	0,79±0,02	0,04	0,81±0,05	0,81±0,01	0,80±0,03	0,80±0,03	0,64	0,80±0,02	0,80±0,02	0,80±0,02	0,81±0,01	0,97
FATMAX (kcal/min)	8,30±2,2	9,04±2,1*	7,92±1,7	8,77±1,7*	0,61	8,58±2,5	9,05±2,5*	6,94±1,6	7,77±1,7*	0,12	8,28±1,4	8,39±1,5	7,31±1,6	7,49±1,6	0,64
Zona de FATMAX (%)	0,55±0,1	0,52±0,1*	0,57±0,1	0,52±0,1*	0,37	0,55±0,1	0,54±0,1	0,63±0,1	0,54±0,1*	0,09	0,55±0,1	0,55±0,1	0,44±0,1	0,48±0,1	0,45

Nota: GTAContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; T= efeito do tempo; FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; *p≤0,05.

A Tabela 4.8 apresenta as variáveis antropométricas, da composição corporal e cardiometabólicas pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência (27Gln) ou presença (27Glu) do polimorfismo Gln27Glu e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle). Após 12 semanas de intervenção, foram observadas interações grupo x tempo para resultados mais significativos entre os portadores do alelo 27Gln do GTAContínuo na redução de MC ($F=30,42$; $p<0,01$), IMC ($F=32,82$; $p<0,01$), IMC-z ($F=13,25$; $p<0,01$), CA ($F=7,35$; $p<0,01$) e RCEst ($F=7,72$; $p<0,01$), além de aumento de HDL-c ($F=11,34$; $p<0,01$). Contudo, os resultados foram mais significativos entre os portadores do alelo 27Gln do GTCombinado na redução de MG ($F=10,34$; $p<0,01$) e %MG ($F=7,01$; $p<0,01$), bem como aumento de MLG ($F=3,03$; $p=0,05$) e QUICKI ($F=16,66$; $p<0,01$). Observou-se maior redução de HOMA-IR ($F=7,68$; $p<0,01$) entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado e aumento de PAD ($F=4,69$; $p=0,01$) entre os portadores do alelo 27Glu do GControle. Além disso, identificou maior estatura entre os portadores do 27Glu no GTCombinado ($F=3,39$; $p=0,04$).

Entre os adolescentes não portadores do polimorfismo (alelo 27Gln) foram observadas interações no fator tempo no GTCombinado em comparação ao GTAContínuo e GControle para maior redução de MG ($\Delta = -3,18$; efeito provavelmente benéfico; $es = -0,42$; $p<0,01$), %MG ($\Delta = -3,32$; efeito provavelmente benéfico; $es = -0,49$; $p=0,01$) e HOMA-IR ($\Delta = -0,64$; efeito muito benéfico; $es = -1,00$; $p=0,02$), bem como aumento de MLG ($\Delta = 2,11$; efeito provavelmente benéfico; $es = 0,30$; $p=0,03$) e QUICKI ($\Delta = 0,025$; efeito muito benéfico; $es = 1,22$; $p<0,01$). No GTAContínuo em comparação ao GTCombinado e GControle, verificou-se maior diminuição de MC ($\Delta = -2,65$; efeito provavelmente benéfico; $es = -0,20$; $p<0,01$), IMC ($\Delta = -1,25$; efeito provavelmente benéfico; $es = -0,41$; $p<0,01$), IMC-z ($\Delta = -0,22$; efeito provavelmente benéfico; $es = -0,41$; $p<0,01$), CA ($\Delta = -3,23$; efeito provavelmente benéfico; $es = -0,35$; $p=0,05$) e RCEst ($\Delta = -0,02$; efeito provavelmente benéfico; $es = -0,42$; $p=0,05$), e, aumento de HDL-c ($\Delta = 3,87$; efeito benéfico; $es = 0,55$; $p<0,01$). No GControle houve aumento mais significativo de estatura ($\Delta = 0,01$; efeito trivial; $es = 0,09$; $p=0,02$).

Entre os portadores do polimorfismo (alelo 27Glu) foram identificadas interações no fator tempo no GTCombinado em comparação ao GTAContínuo e GControle para maior redução de HOMA-IR ($\Delta = -0,76$; efeito muito benéfico; $es = -$

1,18; $p=0,02$), bem como aumento de QUICKI ($\Delta= 0,015$; efeito benéfico; $es= 0,65$; $p<0,01$). No GTAContínuo em comparação ao GTCombinado e GControle, verificou-se maior redução de MC ($\Delta= -1,64$; efeito trivial; $es= -0,10$; $p<0,01$), IMC ($\Delta= -0,95$; efeito provavelmente benéfico; $es= -0,25$; $p<0,01$), IMC-z ($\Delta= -0,17$; efeito provavelmente benéfico; $es= -0,30$; $p=0,01$), CA ($\Delta= -2,54$; efeito provavelmente benéfico; $es= -0,34$; $p=0,01$), RCEst ($\Delta= -0,02$; efeito provavelmente benéfico; $es= -0,38$; $p<0,01$), MG ($\Delta= -1,90$; efeito trivial; $es= -0,16$; $p<0,01$) e %MG ($\Delta= -2,10$; efeito provavelmente benéfico; $es= -0,26$; $p=0,05$), e, aumento de HDL-c ($\Delta= 3,46$; efeito provavelmente benéfico; $es= 0,45$; $p=0,02$). No GControle houve aumento mais significativo de PAD ($\Delta= 6,36$; efeito muito prejudicial; $es= 1,30$; $p=0,01$).

TABELA 4.8 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu PARA O EFEITO GRUPO X TEMPO

	27Gln (n= 82)						T (p)	27Glu (n= 64)						T (p)	GxT	
	GTAContínuo		GTCombinado		GControle			GTAContínuo		GTCombinado		GControle			F	p
	Δ	es	Δ	es	Δ	es		Δ	es	Δ	es	Δ	es			
Antropométricas																
MC (kg)	-2,65*	-0,20	-1,75*	-0,16	0,27	0,02	<0,01	-1,64*	-0,10	-0,87	-0,08	1,40*	0,16	<0,01	30,42	<0,01
Estatura (m) [#]	0,01*	0,08	0,00	-0,03	0,01*	0,09	0,02	0,01*	0,08	0,01*	0,15	0,01*	0,09	0,50	3,39	0,04
IMC (kg/m ²)	-1,25*	-0,41	-0,60*	-0,23	-0,16	-0,05	<0,01	-0,95*	-0,25	-0,54*	-0,16	0,30	0,13	<0,01	32,82	<0,01
IMC-z [#]	-0,22*	-0,41	-0,06	-0,13	-0,04	-0,09	<0,01	-0,17*	-0,30	-0,14*	-0,28	-0,03	-0,06	0,01	13,25	<0,01
CA (cm)	-3,23*	-0,35	-2,34*	-0,31	-0,65	-0,14	0,05	-2,54*	-0,34	-1,80*	-0,23	0,65	0,10	0,01	7,35	<0,01
RCEst	-0,02*	-0,42	-0,01*	-0,27	-0,01	-0,19	0,05	-0,02*	-0,38	-0,01*	-0,32	0,00	0,04	<0,01	7,72	<0,01
Composição corporal																
MG (kg)	-1,95*	-0,19	-3,18*	-0,42	0,62	0,06	<0,01	-1,90*	-0,16	-1,51*	-0,18	0,72	0,06	0,01	10,34	<0,01
MLG (kg)	0,29	0,04	2,11*	0,30	-0,35	-0,04	0,03	0,69	0,09	1,23*	0,14	0,68	0,12	0,67	3,03	0,05
%MG [#]	-1,72*	-0,23	-3,32*	-0,49	0,61	0,08	0,01	-2,10*	-0,26	-1,81*	-0,22	0,24	0,02	0,05	7,01	<0,01
Perfil cardiometabólico																
PAS (mmHg)	-1,21	-0,10	-6,52*	-0,45	-0,29	-0,01	0,17	-2,29	-0,16	-2,42	-0,29	-1,69	-0,27	1,00	0,82	0,44
PAD (mmHg)	-1,36	-0,14	-4,73*	-0,39	2,30	0,15	0,14	-2,90	-0,29	1,50	0,24	6,36*	1,30	0,01	4,69	0,01
GLI (mg/dL)	-1,32	-0,18	-2,93	-0,42	-0,55	-0,06	0,66	-1,30	-0,17	-0,69	-0,10	-2,59	-0,26	0,87	0,05	0,95
INS (uUI/mL)	-0,90	-0,14	-2,28	-0,53	-0,96	-0,22	0,67	-0,93	-0,13	-1,62	-0,37	-0,70	-0,17	0,92	0,37	0,69
HOMA-IR	-0,17	-0,22	-0,64 ^a	-1,00	0,12	0,15	0,02	-0,40*	-0,51	-0,76*	-1,18*	0,14	0,17	0,02	7,68	<0,01
QUICKI	0,010 ^a	0,59	0,025 ^a	1,22	-0,009	-0,54	<0,01	0,008*	0,37	0,015 ^a	0,65	-0,007	-0,34	<0,01	6,67	<0,01
CT (mg/dL)	1,39	0,05	-2,89	-0,09	-0,23	-0,01	0,57	-5,00	-0,17	-6,00	-0,16	-0,14	-0,01	0,78	0,35	0,70
HDL-c (mg/dL)	3,87 ^a	0,55	-0,45	-0,07	-1,33	-0,23	<0,01	3,46*	0,45	-1,95	-0,38	0,24	0,03	0,02	11,34	<0,01
LDL-c (mg/dL)	2,10	0,11	0,73	0,04	1,13	0,08	0,90	-0,51	-0,02	-1,09	-0,06	-3,61	-0,27	0,79	0,16	0,85
TG (mg/dL)	-3,17*	-0,22	-1,84	-0,13	0,26	0,02	0,47	-3,04*	-0,24	-0,30	-0,03	-3,33	-0,27	0,54	0,63	0,54

Nota: [#]variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *Kruskal-Wallis*); GTAContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; GXT= efeito grupo x tempo; MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; *diferenças no efeito tempo; ^adiferente do GControle; *p<0,05.

A Tabela 4.9 apresenta as variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência (27Gln) ou presença (27Glu) do polimorfismo Gln27Glu e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle). Após 12 semanas de intervenção, foram observadas interações grupo x tempo para resultados mais significativos entre os portadores do alelo 27Gln do GTCombinado na redução de FC_{MAX} ($F=3,07$; $p=0,05$) e aumento de VO_2max relativo à MLG ($F=12,63$; $p<0,01$). Entre os portadores do alelo 27Gln do GTAContínuo constatou-se maior aumento de VO_2max absoluto ($F=5,14$; $p=0,01$), e, entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado aumento de FATMAX ($F=7,54$; $p<0,01$) e diminuição da zona de FATMAX ($F=3,91$; $p=0,02$).

Entre os adolescentes não portadores do polimorfismo (alelo 27Gln) foram observadas interações no fator tempo no GTAContínuo em comparação ao GTCombinado e GControle para maior aumento de VO_2max absoluto ($\Delta= 0,18$; efeito provavelmente benéfico; $es= 0,45$; $p=0,01$) e FATMAX ($\Delta= 0,74$; efeito provavelmente benéfico; $es= 0,34$; $p=0,03$), ao passo que houve maior aumento de VO_2max relativo à MLG ($\Delta= 3,73$; efeito muito benéfico; $es= 0,84$; $p<0,01$) no GTCombinado em comparação ao GTAContínuo e GControle.

Além disso, entre os adolescentes não portadores do polimorfismo (alelo 27Glu) foram observadas interações no fator tempo no GTAContínuo em comparação ao GTCombinado e GControle para maior redução de FC_{MAX} ($\Delta= -3,04$; efeito provavelmente benéfico; $es= -0,44$; $p=0,01$). Por fim, constatou-se maiores valores no GTCombinado em comparação ao GTAContínuo e GControle para a FC_{FATMAX} ($\Delta= 2,94$; efeito benéfico; $es= 0,66$; $p=0,02$) e FATMAX ($\Delta= 0,83$; efeito provavelmente benéfico; $es= 0,49$; $p=0,01$), e, redução na zona de FATMAX ($\Delta= -0,09$; efeito prejudicial; $es= -0,77$; $p=0,01$).

TABELA 4.9 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu PARA O EFEITO GRUPO X TEMPO

	27Gln (n= 82)							27Glu (n= 64)							GxT	
	GTAContínuo		GTCombinado		GControle		p	GTAContínuo		GTCombinado		GControle		p		
	Δ	es	Δ	es	Δ	es		Δ	es	Δ	es	Δ	es		F	p
Aptidão física																
FC _{REP} (bpm)	-3,74*	-0,55	-3,73*	-1,50	-1,83	-0,73	0,44	-4,36*	-0,63	-2,66	-1,09	0,16	0,08	0,08	1,65	0,20
FC _{MAX} (bpm)	-1,61*	-0,20	-3,67*	-0,93	-2,84	-0,54	0,41	-3,04*	-0,44	-0,58	-0,14	1,92	0,37	0,01	3,07	0,05
VO ₂ max (L/min)	0,18*	0,45	0,17*	0,35	-0,02	-0,07	0,01	0,15*	0,39	0,10	0,30	0,03	0,13	0,38	5,14	0,01
VO ₂ max/MLG (ml/kg.min)	2,42*	0,47	3,73*	0,84	0,07	0,02	<0,01	1,83*	0,35	2,07*	0,46	0,85	0,19	0,07	12,63	<0,01
Composição corporal																
FC _{FATMAX}	1,08	0,10	-2,72	-0,18	-1,64	-0,11	0,56	0,97 ^a	0,07	2,94* ^a	0,66	-1,45	-0,28	0,02	1,87	0,16
R _{FATMAX}	0,01*	0,62	0,00	0,02	0,00	0,13	0,48	0,00	-0,04	0,00	-0,12	0,01	0,32	0,67	0,45	0,64
FATMAX (kcal/min)	0,74*	0,34	0,47*	0,18	0,11	0,07	0,03	0,85*	0,48	0,83*	0,49	0,18	0,11	0,01	7,54	<0,01
Zona de FATMAX (%)	-0,03	-0,29	-0,01	-0,07	0,00	-0,02	0,69	-0,04* ^a	-0,34	-0,09* ^a	-0,77	0,04	0,35	0,01	3,91	0,02

Nota: GTAContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; GXT= efeito grupo x tempo; FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; *diferenças no efeito tempo; ^adiferente do GControle; p≤0,05.

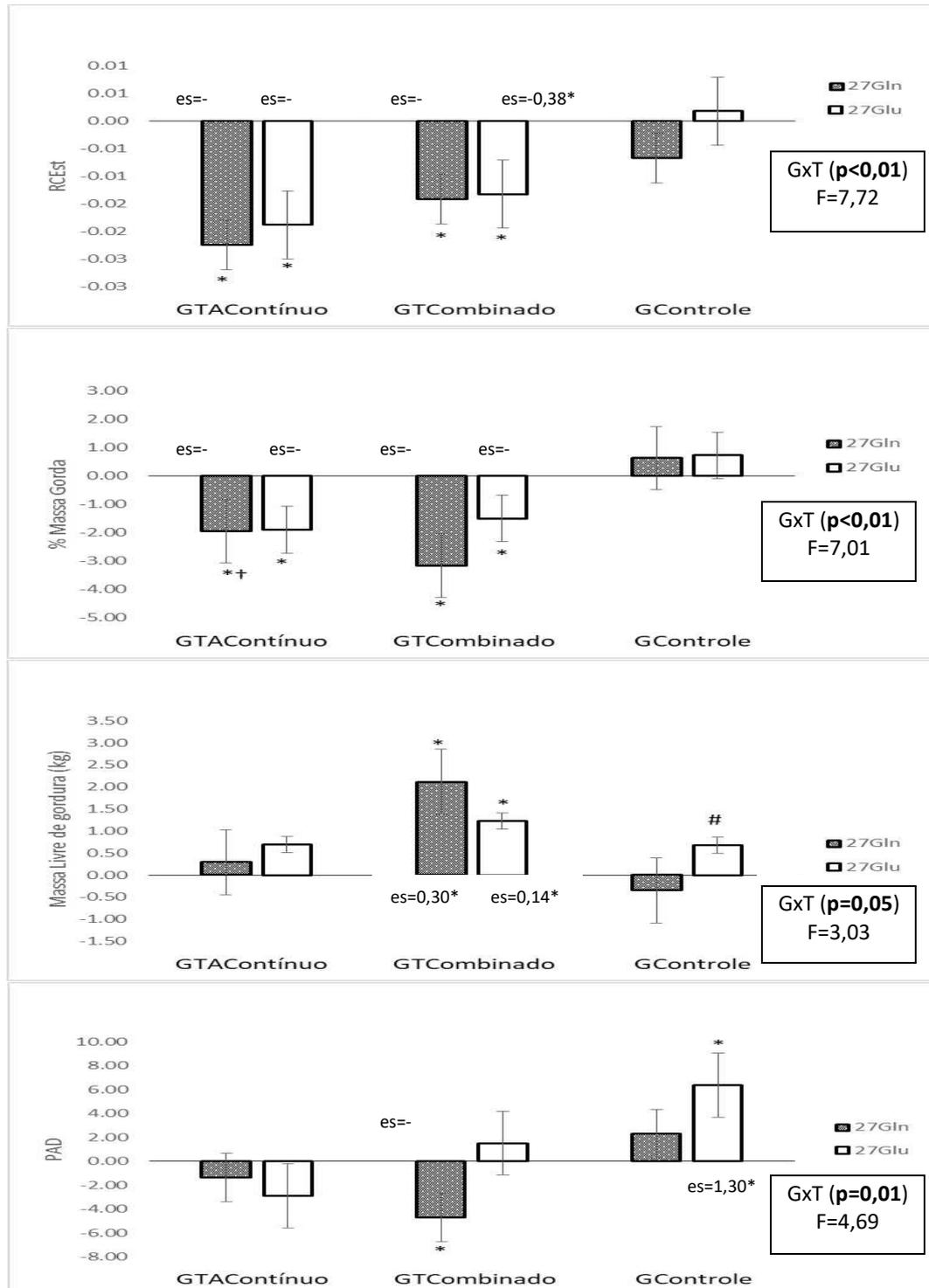
As principais variáveis que apresentaram interação grupo x tempo após 12 semanas estão expostas nos gráficos abaixo. Observaram-se reduções de RCEst e %MG nos dois programas de exercícios físicos e para ambos genótipos, contudo resultados mais significativos nos portadores do alelo 27Gln do GTAContínuo (RCEst; $es=0,42$) e GTCombinado (%MG; $es=0,49$). Notou-se aumento de MLG em ambos os genótipos, com resultado mais significativo entre os portadores do alelo 27Gln ($es=0,30$). Por fim, identificou-se diminuição da PAD entre os portadores do alelo 27Gln ($es=-0,39$) e aumento prejudicial entre os portadores do alelo 27Glu do GControle ($es=1,30$) (GRÁFICO 4.1).

Houve redução de HOMA-IR nos portadores do alelo 27Glu de ambos os protocolos de intervenção e nos portadores do alelo 27Gln do GTCombinado, contudo resultados mais significativos foram entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado ($es=-1,18$). O QUICKI apresentou aumento em ambos os protocolos de treinamento para os dois alelos, com aumento mais significativo entre os portadores do alelo 27Gln do GTCombinado ($es=1,22$). Por fim, houve aumento de HDL-c para ambos genótipos no GTAContínuo, contudo o aumento mais significativo foi entre os portadores do alelo 27Gln ($es=0,55$) (GRÁFICO 4.2).

Nas variáveis relacionadas à aptidão física, houve redução significativa de FC_{MAX} entre dois genótipos no GTAContínuo e no alelo 27Gln do GTCombinado, sendo que neste último notou-se maior redução ($es=-0,93$). O VO_2max absoluto aumentou nos dois genótipos do GTAContínuo e entre os portadores do alelo 27Gln do GTCombinado, entretanto o aumento maior foi entre os portadores do alelo 27Gln do GTAContínuo ($es=0,45$). Além disso, identificou-se aumento de VO_2max relativo à MLG em ambos os genótipos dos dois protocolos de intervenção com exercícios, porém notou-se maior aumento entre os portadores do alelo 27Gln do GTCombinado ($es=0,84$) (GRÁFICO 4.3).

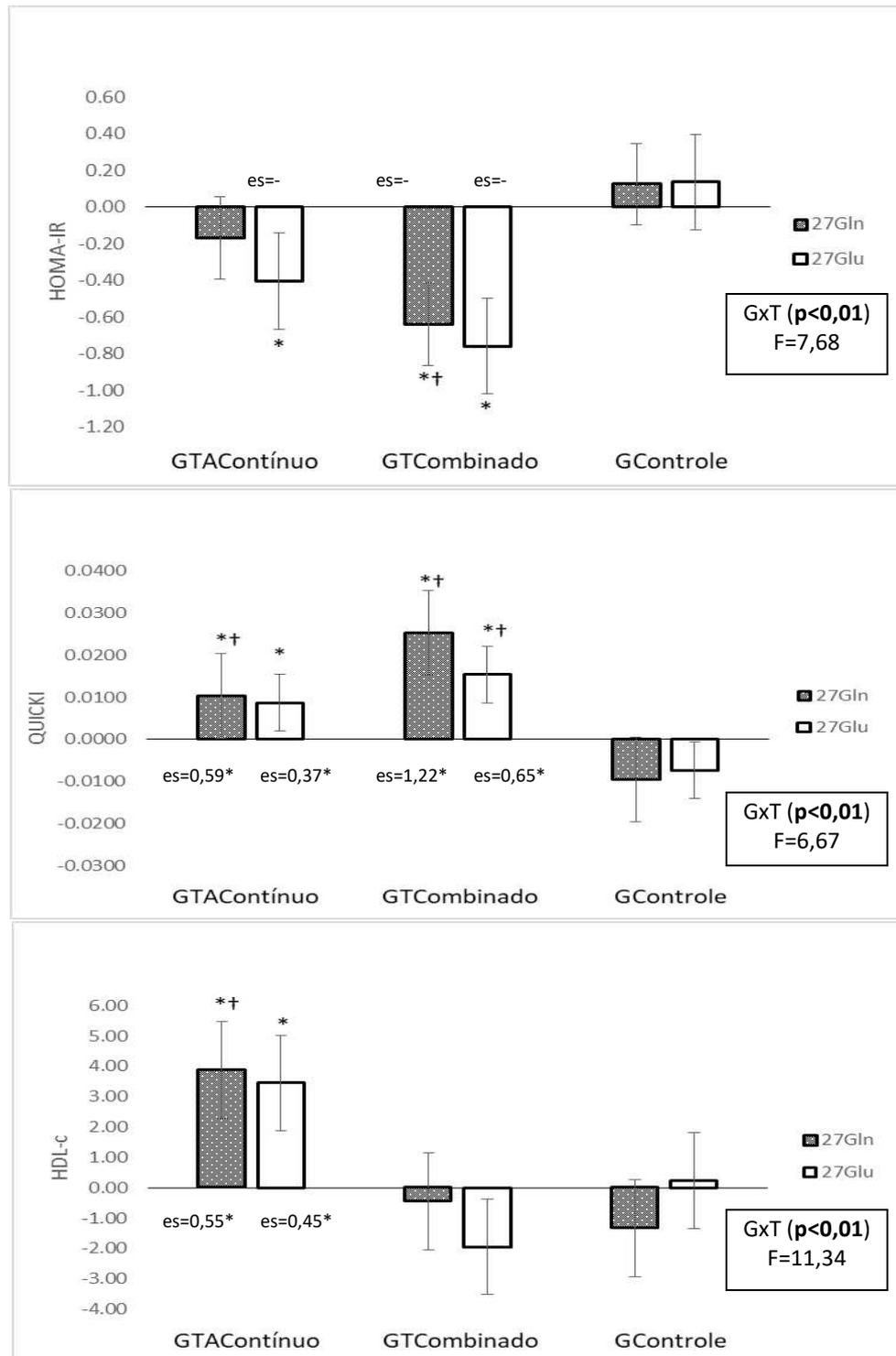
Dentre as variáveis relacionadas à oxidação máxima de gordura, a FC_{FATMAX} aumentou significativamente entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado ($es=0,66$), houve aumento de FATMAX em ambos os genótipos dos dois protocolos de intervenção com exercícios, porém notou-se maior aumento também entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado ($es=0,49$), e, houve diminuição da zona de FATMAX entre os portadores do alelo 27Glu nos dois protocolos de treinamento com exercícios, contudo a maior redução observada foi entre no GTCombinado ($es=-0,77$) (GRÁFICO 4.4).

GRÁFICO 4.1 – VARIACÃO (Δ) E DP DE RCEst, MG, MLG E PAD PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE E ESTRATIFICADA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu



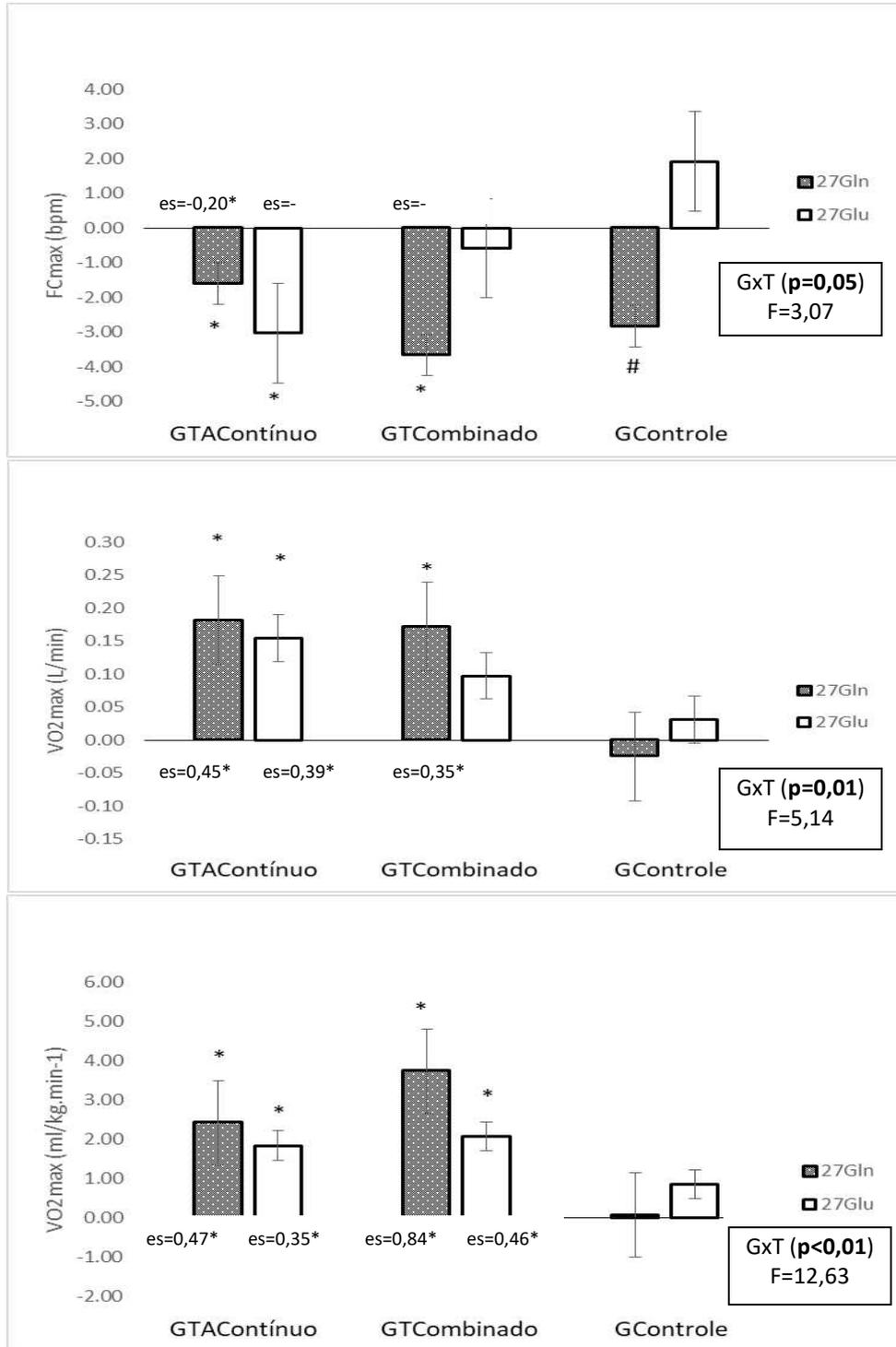
Nota: *diferença no efeito T; #diferença entre o polimorfismo para um grupo de intervenção; †diferença entre os grupos de intervenção para um polimorfismo vs controle; $p \leq 0,05$.

GRÁFICO 4.2 – VARIACÃO (Δ) E DP DE HOMA-IR, QUICKI E HDL-c PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE E ESTRATIFICADA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu



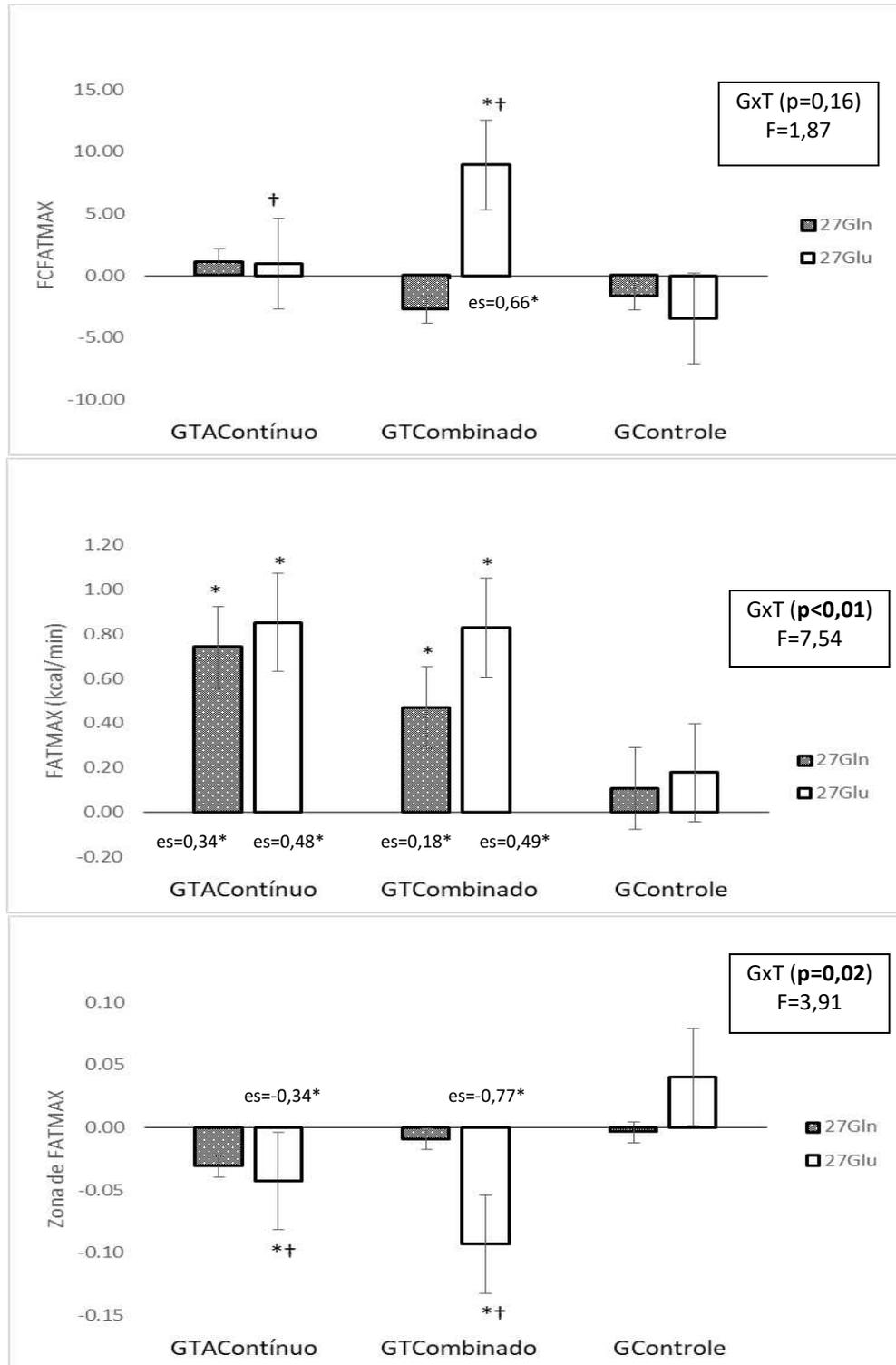
Nota: *diferença no efeito T; #diferença entre o polimorfismo para um grupo de intervenção; †diferença entre os grupos de intervenção para um polimorfismo vs controle; $p \leq 0,05$.

GRÁFICO 4.3 – VARIACÃO (Δ) E DP DE FC_{REP}, VO₂max ABSOLUTO E VO₂max RELATIVO À MASSA CORPORAL PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE E ESTRATIFICADA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu



Nota: *diferença no efeito T; #diferença entre o polimorfismo para um grupo de intervenção; †diferença entre os grupos de intervenção para um polimorfismo vs controle; p≤0,05.

GRÁFICO 4.4 – VARIACÃO (Δ) E DP DE FC_{FATMAX} , $FATMAX$ e ZONA DE $FATMAX$ PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE E ESTRATIFICADA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (27Gln) OU PRESENÇA (27Glu) DO POLIMORFISMO Gln27Glu



Nota: *diferença no efeito T; #diferença entre o polimorfismo para um grupo de intervenção; †diferença entre os grupos de intervenção para um polimorfismo vs controle; $p \leq 0,05$.

4.5 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da interação entre o polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* e dois diferentes treinamentos com exercícios físicos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso. Após 12 semanas de intervenção, os portadores do alelo 27Gln do GTAContínuo obtiveram maior redução de IMC-z, CA, e RCEst, além de aumento de HDL-c e VO₂max absoluto, e, no GTCombinado apresentaram maior redução de massa gorda e FC_{MAX}, bem como aumento de massa livre de gordura, sensibilidade insulínica e VO₂max relativo à MLG. Contudo, entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado observaram-se maiores reduções de HOMA-IR e zona de FATMAX, além de aumento de FATMAX.

O receptor adrenérgico β 2 se distribui por diversos órgãos e tecido adiposo, além dos vasos sanguíneos e coração, desempenhando papel importante na regulação da homeostase da energia, mobilização de lipídios por meio da ativação da lipólise e indicadores de obesidade (MATTEVI, ZEMBRZUSKI & HUTZ, 2006). O polimorfismo Gln27Glu (rs1042714) no gene *ADRB2*, que consiste na substituição de uma citosina por uma guanina, leva a alterações de aminoácidos em posição 27 da proteína (substituição de glutamina (Gln) por glutâmico ácido (Glu)), resulta em diferenças estruturais e funcionais entre as versões de proteína, o que pode influenciar no controle do peso corporal (JESUS *et al.*, 2019; GARENC *et al.*, 2003; GAGNON *et al.*, 1996).

Algumas pesquisas sugerem que o 27Glu é o alelo de risco para a obesidade (OCHOA *et al.* 2006; LARGE *et al.* 1997; CLEMENT *et al.* 1995), ao passo que outras relataram que o 27Glu é o alelo associado à alterações metabólicas (ZHANG, WU & YU, 2014; PODOLSKY *et al.*, 2007; MATTEVI, ZEMBRZUSKI & HUTZ, 2006) e à proteção contra a obesidade (MEIRHAEGHE *et al.* 2000; PEREIRA *et al.* 2003). De fato, no presente estudo adolescentes portadores do alelo 27Glu apresentaram médias significativamente maiores de RCEst e CT, quando comparados aos adolescentes portadores do alelo 27Gln, e pesquisa desenvolvida por Park, Shin & Lee (2008) concluíram que portadores do alelo 27Glu apresentaram menores concentrações de HDL-c e maiores médias de gordura corporal, circunferência da cintura e ácidos graxos livres em comparação ao portadores do alelo 27Gln. Contudo, trabalho conduzido por Isayeva *et al.* (2018)

não encontraram associação entre variáveis do perfil lipídico e o polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* em adultos ucranianos com baixo nível de atividade física.

Ainda neste sentido, o polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* foi associado aos efeitos prejudiciais da termogênese, oxidação lipídica e lipólise nos obesos (JESUS *et al.*, 2018; MACHO-AZCARATE *et al.*, 2003; ENOKSSON *et al.*, 2000), enquanto que alguns estudos não encontraram relação entre o polimorfismo Gln27Glu e os fenótipos relacionados à obesidade (ROSADO, BRESSAN & MARTINEZ, 2015; BEA *et al.*, 2010; KORTNER *et al.*, 1999; ECHWALD *et al.*, 1998). Ademais, a interação do gene, atividade física e obesidade foi sugerida para este polimorfismo em outros estudos (JESUS *et al.*, 2019; LEITE *et al.*, 2018; JESUS *et al.*, 2016; ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002; ARNER, 1999), visto que os receptores adrenérgicos beta-2 desempenham papel importante na resposta a exercício físico regular, metabolismo de lipídios e carboidratos (ISAYEVA *et al.*, 2018).

No presente estudo a média de gasto calórico entre os genótipos dentro dos grupos de intervenção foram semelhantes. Sabe-se que os receptor adrenérgico $\beta 2$ está envolvido na mobilização de células gordurosas para produção de energia em resposta à estimulação via adrenalina e noradrenalina, contudo a influência da substituição dos aminoácidos do polimorfismo Gln27Glu resulta na formação do receptor menos sensível ao efeito dos agonistas e causa resposta menos expressiva do tecido à estimulação (ZHANG, WU & YU, 2014). Neste sentido, Arner (2000) encontrou diferentes efeitos do alelo 27Glu tanto entre pessoas sedentárias (JESUS *et al.*, 2019; ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; ZHANG, WU & YU, 2014) e ativas (MATTEVI, ZEMBRZUSKI & HUTZ, 2006), em relação às taxas de oxidação de gordura em adultos (ROSADO, BRESSAN & MARTÍNEZ, 2015; MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002). Nossos resultados apontam menores médias de FATMAX em adolescentes portadores do alelo 27Glu em comparação aos não portadores.

Nesta perspectiva, Macho-Azcarate *et al.* (2003) investigaram as respostas metabólicas na interação entre exercício e o polimorfismo genético na influência do desenvolvimento da obesidade em 9 mulheres obesas com o genótipo Glu27Glu e 10 mulheres obesas com o genótipo Gln27Gln, concluindo que as mulheres obesas polimórficas Glu27Glu *ADRB2*, quando comparadas às com genótipo Gln27Gln, apresentaram piores respostas metabólicas ao serem submetidas a um teste de

VO₂max, além de apresentarem maiores níveis de triglicérides plasmáticos, o que pode levar ao comprometimento na sensibilidade à insulina. Nossos resultados vão ao encontro destes achados, visto que os portadores do alelo 27Gln do GTCombinado apresentaram maior redução de massa gorda e FC_{MAX}, bem como aumento de massa livre de gordura, sensibilidade insulínica e VO₂max relativo à MLG.

Além disso, Moore *et al.* (2001) descobriram associação entre o alelo 27Glu, menor VO₂max e aumento na gordura corporal em comparação com outros genótipos, contudo outro estudo concluiu que a atividade física pode neutralizar o efeito da predisposição genética para ganhar peso e que os indivíduos portadores do polimorfismo Gln27Glu podem se beneficiar da atividade física para reduzir peso corporal (MEIRHAEGHE *et al.*, 1999). De fato, nossos achados apontaram que entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado observaram-se maiores reduções de HOMA-IR e zona de FATMAX, além de aumento de FATMAX, o que pode confirmar que a atividade física pode neutralizar o efeito do polimorfismo Gln27Glu no controle de peso, visto que os valores de FATMAX eram menores nos portadores do polimorfismo no início do presente estudo. Ainda neste contexto, estudo conduzido por Rosado, Bressan & Martínez (2015), que buscou avaliar a influência do polimorfismo Gln27Glu sobre a ingestão de gorduras, energia despendida durante atividade física e estado nutricional em 60 mulheres obesas, concluiu que polimorfismo Gln27Glu não obteve relação com o estado nutricional das voluntárias, entretanto mulheres obesas com polimorfismo no gene *ADRB2*, em comparação as não portadoras, podem se beneficiar mais da oxidação de gorduras com a prática de atividade física, corroborando com nossos achados.

Sabe-se que variantes genéticas do polimorfismo Gln27Glu alteram a função do receptor adrenérgico β 2 e podem, portanto, influenciar a resposta cardiovascular ao exercício por meio de diferenças no débito cardíaco ou fluxo sanguíneo para os músculos durante a atividade física (SNYDER, JOHNSON & JOYNER, 2008). Neste sentido, Corbalan *et al.* (2002) observaram que o exercício produz aumento da atividade do sistema nervoso simpático, resposta que pode ser prejudicada por disfunção do gene *ADRB2*. Eles estudaram 252 indivíduos mulheres espanholas para examinar a associação entre o risco de obesidade e do polimorfismo 27Glu do gene *ADRB2*, dependendo da atividade física. Eles descobriram que as mulheres obesas portadoras do alelo 27Glu não beneficiam igualmente de atividade física em

comparação com não portadores do alelo 27Glu e concluíram que o alelo 27Glu do gene *ADRB2* é fator dependente da atividade física para o risco de obesidade.

Leite *et al.* (2018) concluíram que o TCombinado proporcionou alterações na composição corporal, independentemente dos genótipos do polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2*. Além disso, a presença do alelo 27Glu não resultou em um efeito negativo, uma vez que estes responderam melhor ao treinamento do que os não portadores. Isso foi demonstrado por um tamanho de efeito maior na redução da composição corporal, bem como por um aumento no condicionamento físico. Contudo, apenas os portadores do alelo 27Glu apresentaram reduções nos níveis de leptina após 12 semanas. Outro fator importante é que os portadores do alelo 27Glu tinham níveis mais baixos de IL-10 no início, o que lhes confere proteção anti-inflamatória mais baixa. A falta de atividade física regular em adolescentes com excesso de peso, principalmente no grupo portador 27Glu, foi associada ao aumento de indicadores de obesidade e níveis de leptina em adolescentes, o que sugeriu que o exercício pode ser uma ferramenta importante para mitigar as alterações associadas a possíveis alelos de risco.

No presente estudo, identificou-se aumento prejudicial de PAD entre os portadores do alelo 27Glu do GControle. Neste contexto, variantes alélicas do gene funcional do receptor adrenérgico β_2 , dentre os quais o polimorfismo Gln27Glu, foram associadas a um risco aumentado de hipertensão na população urbana do Brasil (PEREIRA *et al.*, 2003), da mesma maneira que foi observada associação com a pressão arterial elevada em homens suecos (ROSMOND *et al.*, 2000). Estes achados reforçam a importância da prática de atividade física como efeito protetor na PAD elevada em escolares (TOZO *et al.*, 2020).

Sabe-se que a frequência do alelo 27Glu varia entre as etnias, por exemplo 8,51% em taiwaneses (CHOU *et al.*, 2012) e 45% em euro-norte americanos (PODOLSKY *et al.*, 2007). Em adultos brasileiros com diferentes estados nutricionais, Mattevi, Zembruski & Hutz (2006) observaram uma frequência alélica de 32% e no presente estudo, entre adolescentes com excesso de peso, observou-se a frequência de 24,68% ($\text{Chi}^2 = 2,27$; $p=0,13$) do alelo 27Glu.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser mencionadas. Em primeiro lugar, não foi realizado controle nutricional dos adolescentes dos grupos intervenção e controle, embora orientações sobre educação alimentar com profissional experiente tenha sido conduzida, de maneira

individual e coletiva. Além disso, a quantidade de adolescentes participantes limitou a realização de um trabalho específico por gênero nas análises, e, portanto, a generalização dos resultados obtidos deve ser utilizada com cautela, embora a maioria dos participantes estavam na fase pós-púbere (mínimo 93%), e, diferenças morfológicas e biológicas entre os sexos são mais leves do que na puberdade (MALINA & BOUCHARD, 2002)

Entretanto, os resultados deste estudo podem ser comparados aos estudos realizados em adultos, embora a limitação do tempo de exposição ambiental em indivíduos com predisposição genética deva ser considerada, visto que pode afetar as respostas à terapia com exercícios físicos (ARAUJO *et al.*, 2017). Além disso, a utilização do protocolo de *Lusk* na avaliação da oxidação máxima de gorduras, o qual apresenta boa concordância com técnicas invasivas como canulação arterial e biópsias musculares, além do fácil acesso e aplicabilidade pelos profissionais da área da saúde (ROMIJN *et al.*, 1993), e, a inclusão apenas de adolescentes com o estado nutricional de excesso de peso fortalecem nossos resultados obtidos.

4.6 CONCLUSÕES

Devido à heterogeneidade e complexidade da literatura existente, atualmente não é possível propor uma recomendação específica sobre o tipo, intensidade ou duração do exercício que pode ser benéfico para diferentes subconjuntos da população. Contudo, os resultados reforçam a importância da prática de exercícios físicos regulares ao considerar a alta frequência do polimorfismo Gln27Glu em indivíduos com excesso de peso e a necessidade de identificar biomarcadores epigenéticos que possam servir como indicadores de adaptações ao exercício.

Portanto a **hipótese 2**, que previa que adolescentes portadores do alelo 27Glu apresentariam menores resultados nas taxas de oxidação máxima de gorduras e nos parâmetros de perfil cardiometabólico após a intervenção dos protocolos de treinamento com exercício aeróbio contínuo e combinado **foi parcialmente aceita**, pois os portadores do alelo 27Gln apresentaram menores médias de RCEst ($p=0,03$) e CT ($p=0,03$), bem como maiores taxas de FATMAX ($p=0,02$) quando comparados aos portadores do alelo 27Glu do gene *ADRB2*. Após 12 semanas, os portadores do alelo 27Gln do GTAContínuo obtiveram

maior redução de IMC-z, CA, e RCEst, além de aumento de HDL-c e VO₂max absoluto. Contudo, os portadores do alelo 27Gln do GTCombinado apresentaram maior redução de massa gorda e FC_{MAX}, bem como aumento de massa livre de gordura, sensibilidade insulínica e VO₂max relativo à MLG. Entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado observou-se maior redução de HOMA-IR e zona de FATMAX, além de aumento de FATMAX, o que sugere que o tipo de exercício pode proporcionar efeito protetivo, inclusive para portadores do polimorfismo Gln27Glu. Por fim, identificou-se aumento prejudicial de PAD entre os portadores do alelo 27Glu do GControle.

Contudo, mais pesquisas são necessárias neste campo com tamanhos de amostra maiores e protocolos controlados, levando em consideração todas as possíveis interações entre dieta, exercício, histórico genético e outros fatores que possam influenciar na perda de peso em adolescentes obesos.

4.7 REFERÊNCIAS

ARADILLAS-GARCÍA, C.; CRUZ, M.; PÉREZ-LUQUE, E.; GARAY-SEVILLA, M.E.; MALACARA, J.M.R.A.; PERALTA, J.; et al. Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. **J. Biomed. Res**, v. 31, n. 1, p. 40-46, 2017.

ARAÚJO, J.; SEVERO, M.; BARROS, H.; RAMOS, E. Duration and degree of adiposity: effect on cardiovascular risk factors at early adulthood. **Int J Obes**, v. 41, p. 1526-30, 2017.

ARNER, P.; HOFFSTEDT, J. Adrenoceptor genes in human obesity. **Journal of Internal Medicine**, v. 245, n. 6, p. 667–672, 1999.

BEA, W.J.; LOHMAN, T.G.; CUSSLER, E.C.; GOING, S.B.; THOMPSON, P.A. Lifestyle Modifies the Relationship Between Body Composition and Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms, ADRB2, ADRB3 and ADRA2B: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial of Physical Activity Among Postmenopausal Women. **Behavior Genetics**, v. 40, n. 5, p. 649-659, 2010.

CAMPS, S.G.J.A.; VERHOEF, S.P.M.; BOUWMAN, F.G.; MARIMANA, E.C.M.; WESTERTERP, K.R. Association of FTO and ADRB2 gene variation with energy restriction induced adaptations in resting energy expenditure and physical activity. **Gene**: X 3, p. 100019, 2019.

CHOU, Y.C.; TSAI, C.N.; LEE, Y.S.; JEN-SHENG, P. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with adolescent obesity in Taiwan. **Pediatrics International**, v. 54, p. 111-116, 2012.

CLÉMENT, K.; VAISSE, C.; MANNING, B.S.J.; BASDEVANT, A.; GUY-GRAND, A.; RUIZ, J.; *et al.* Genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. **The New England Journal of Medicine**, v.4, p. 333-352, 1995.

COHEN, J. Statistical Power Analysis. **Curr Dir Psychol Sci**, v. 1, n. 3, p. 98-101, 1992. doi:10.1111/1467-8721.ep10768783.

CORBALÁN, M.S.; MARTI, A.; MARTÍNEZ-GONZALEZ, M.A.; MARTINEZ, J. Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene and obesity risk: effect modification by a sedentary lifestyle. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 4, n. 6, p. 428-430, 2002.

ECHWALD, S.M.; SORENSEN, T.I.; TYBJAERG-HANSEN, A.; ANDERSEN, T.; PEDERSEN, O. Gln27Glu variant of the human β_2 -adrenoreceptor gene is not associated with early-onset obesity in Danish men. **Diabetes**, v. 47, n. 10, p. 1657-1658, 1998.

ENOKSSON, S.; TALBOT, M.; RIFE, F.; TAMBORLANE, W.V.; SHERWIN, R.S.; CAPRIO, S. Impaired in vivo stimulation of lipolysis in adipose tissue by selective beta2-adrenergic agonist in obese adolescent girls. **Diabetes**, v. 49, p. 2149-2153, 2000.

GAGNON, J.; MAURIEGE, P.; ROY, S.; SJOSTROM, D.; CHAGNON, Y.C.; DIONNE, F.T.; *et al.* The Trp64Arg mutation of the beta3 adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec Family Study and Swedish obese subjects cohorts. **J. Clin. Invest**, v. 98, n. 9, p. 2086-2093, 1996.

GARENC, C.; PERUSSE, L.; CHAGNON, Y.C.; RANKINEN, T.; GAGNON, J.; BORECKI, I.B.; *et al.* Effects of beta2-adrenergic receptor gene variants on adiposity: the HERITAGE Family Study. **Obes. Res**, v. 11, n. 5, p. 612-618, 2003.

GIOVANINNI, N.P.; FULY, J.T.; MORAES, L.I.; COUTINHO, T.N.; TRARBACH, E.B.; ALEXANDER, A.D.; *et al.* Study of the association between 311T/C polymorphism of the CLOCK gene and the presence of overweight in schoolchildren. **J Pediatr (Rio J)**, v. 90, p. 500-505, 2014.

HARTL, D.L.; CLARK, A.G. **Princípios de Genética de Populações**. 4ª. Edição. Artmed, Porto Alegre, p. 660, 2010.

HOJJATI, Z.; SHAHSAVARI, S. Acute effects of aerobic and combined exercise on serum lipid profile in type ii diabetic females. **Iranian J Health Sci**, v. 3, p. 31-37, 2015.

ISAYEVA, A.; VOVCHENKO, M.; SHALIMOVA, A.; HALCHYNSKA, V.; PETENEVA, L.; BONDAR, T. Blood lipids in patients with high and low physical activity depending on polymorphism of beta-2 and 3-adrenergic receptor genes. **Arterial Hypertens**, v. 22, n. 4, p. 193-200, 2018.

JESUS, I. C.; FURTADO-ALLE, L.; PERCEGONA, C.G.; PURIM, K.S.M.; LEITE, N. Relação entre polimorfismos genéticos, lipólise, metabolismo de lipídeos e exercícios aeróbios. **Pensar a Prática**, Goiânia, v. 19, n. 2, p. 474-489, abr./jun. 2016.

JESUS, I.C.; FURTADO-ALLE, L.; CANTALEJO-MUNHOZ, E.; SILVA, L.R.; LOPES, W.A.; TURECK, L.V; *et al.* Trp64Arg polymorphism of the *ADRB3* gene associated with maximal fat oxidation and LDL-C levels in non-obese adolescents. **J Pediatr (Rio J)**, v. 94, n. 4, p. 425-431, 2018.

JESUS, I.C.; FURTADO-ALLE, L.; TURECK, L.V.; SILVA, L.R.; LOPES, W.A.; MORAES JUNIOR, F.B.; *et al.* *ADRB2* Gln27Glu polymorphism associated with adiposity indicators and IL-10 in adolescents. **Rev Bras Med Esporte**, v. 25, n. 4, p. 322-327, Jul/Ago, 2019.

KORTNER, B.; WOLF, A.; WENDT, D.; BEISIEGEL, U.; EVANS, D. Lack of association between a human β -2 adrenoceptor gene polymorphism (Gln27Glu) and morbid obesity. **International Journal of Obesity**, v. 23, n. 10, p. 1099-1100, 1999.

LAHIRI, D.K.; NURNBERGER, J.I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HWM DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids**, Oxford, v. 19, p. 5444, 1991.

LARGE, V.; HELLSTRÖM, L.; REYNISDOTTIR, S.; LÖNNQVIST, F.; ERIKSSON, P.; LANNFELT, L.; *et al.* Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. **J Clin Invest**, v. 100, p. 3005-3013, 1997.

LEITE, N. Obesidade infanto-juvenil: efeitos da atividade física e da orientação nutricional sobre a resistência insulínica. **Tese de Doutorado**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2005.

LEITE, N.; MILANO, G.; CIESLAK, F.; LOPES, W. A.; RODACKI, A.; RADOMINSKI, R. B. Effects of physical exercise and nutritional guidance on metabolic syndrome in obese adolescents. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 13, p.73-81, 2009.

LEITE, N; SILVA, L.R.; JESUS, I.C.; LOPES, W.A.; CAVAGLIERI, C.R.; CONSENTINO, C.L.; *et al.* *ADRB2* Gln27Glu polymorphism influenced changes in leptin but not body composition or metabolic and other inflammatory parameters after twelve weeks of combined training in overweight adolescents. **Motriz: Rev Educ Fis**, v. 23, n. 2, p. 1-13, 2018.

LUSK, G. Analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. **J. Biol. Chem**, v. 59, p.41-42, 1924.

MACHO-AZCARATE, T.; MARTI, A.; GONZALES, A.; MARTINEZ, J.A.; IBAÑEZ, J. Gln27Glu polymorphism in the beta2 adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. **International Journal of Obesity**, v. 26, p. 1434-1441, 2002.

MACHO-AZCARATE, T.; MARTI, A.; CALABUIG, J.; MARTINEZ, J.A. Basal fat oxidation and after a peak oxygen consumption test in obese women with a $\beta 2$ adrenoceptor gene polymorphism. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 14, p. 275-279, 2003.

MALINA, R.M.; BOUCHARD, C. **Atividade física do atleta jovem: do crescimento à maturação**. São Paulo: Roca, 2002.

MATTEVI, S.V.; ZEMBRZUSKI, V.M.; HUTZ, R. Impact of variation in *ADRB2*, *ADRB3*, and *GNB3* genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. **American Journal of Human Biology**, v. 18, p. 182-186, 2006.

MC ARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. Editora Guanabara Koogan, sexta edição, p. 190-191, 2006.

MEIRHAEGHE, A.; HELBECQUE, N.; COTTEL, D.; AMOUYEL, P. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. **Lancet**, v. 13, n. 9156, p. 896, 1999.

MEIRHAEGHE, A.; HELBECQUE, N.; COTTEL, D.; AMOUYEL, P.. Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoceptor gene on obesity in a French population. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24, p. 382-387, 2000.

MILANO-GAI, G.E.; FURTADO-ALLE, L.; MOTA, J.; LAZAROTTO, L.; MILANO, G.E.; LEHTONEN, R.R.S.; *et al.* 12-Week aerobic exercise and nutritional program minimized the presence of the 64Arg allele on insulin resistance. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 31, n. 9, p. 1033-1042, 2018.

MOORE, G.E.; SHULDINER, A.R.; ZMUDA, J.M.; FERRELL, R.E.; MCCOLE, S.D.; HAGBERG, J.M. Obesity gene variant and elite endurance performance. **Metabolism**, v. 50, n. 12, p. 1391-1392, 2001.

OCHOA, M.C.; MORENO-ALIAGA, M.J.; MARTINEZ-GONZALEZ, M.A.; MARTINEZ, J.A.; MARTI, A.; *et al.* TV watching modifies obesity risk linked to the 27Glu polymorphism of the *ADRB2* gene in girls. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 1, p. 83-88, 2006.

PARK, H.S.; SHIN, E.S.; LEE, J.E. Genotypes and haplotypes of $\beta 2$ -adrenergic receptor and parameters of the metabolic syndrome in Korean adolescents. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 57, p. 1064-1070, 2008.

PEREIRA, A.C.; FLORIANO, M.S.; MOTA, G.F.A.; CUNHA, R.S.; HERKENHOFF, F.L.; MILL, J.G.; KRIEGER, J.E. B2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. **Hypertension**, v. 42: p. 685-692, 2003.

PODOLSKY, R.H.; BARBEAU, P.; KANG, H.S.; ZHU, H.; TREIBER, F.A.; SNIEDER, H. Candidate genes and growth curves for adiposity in African- and European-American youth. **International Journal of Obesity**, v. 31, p. 1491-1499, 2007.

PURDOM, T.; KRAVITZ, L.; DOKLADNY, K.; MERMIER C. Understanding the factors that effect maximal fat oxidation. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 15, p. 3, 2018.

ROMIJN, J.A.; COYLE, E.F.; SIDOSSIS, L.S.; GASTALDELLI, A.; HOROWITZ, J.F.; ENDERT, R.R.; WOLFE, R.R. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. **Am J Physiol**, v. 265, p. E380-E391, 1993.

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

ROSMOND, R.; UKKOLA, O.; CHAGNON, M.; BOUCHARD, C.; BJORNTORP, P. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene (*ADRB2*) in relation to cardiovascular risk factors in men. **J Intern Med**, v. 248, p. 239-44, 2000.

SCHENA, G.; CAPLAN, M.J. Everything You Always Wanted to Know about β_3 -AR * (* But Were Afraid to Ask). **Cells**, v. 8, n. 4, p. 357, 2019.

SNYDER, E.M.; JOHNSON, B.D.; JOYNER, M.J. Genetics of β_2 -adrenergic receptors and the cardiopulmonary response to exercise. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 36, n. 2, p. 98-105, 2008.

SZENDREI, B.; GONZÁLEZ-LAMUÑO, D.; AMIGO, T.; WANG, G.; PITSILADIS, Y.; BENITO, P.J.; CUPEIRO, R. Influence of *ADRB2* Gln27Glu and *ADRB3* Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention. **Appl. Physiol. Nutr. Metab**, v. 41, n. 3, p. 307-314, 2016.

THOMAS, R.J.; NELSON, J.K.; SILVERMAN, S.J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. Tradução: Ricardo Petersen. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TOZO, T.A.A.; PEREIRA, B.O.; MENEZES JUNIOR, F.J.; MONTENEGRO, C.M.; MOREIRA, C.M.M.; LEITE, N. Hypertensive measures in schoolchildren: risk of central obesity and protective effect of moderate-to-vigorous physical activity. **Arq Bras Cardiol**, v. 115, n. 1, p. 42-49, 2020.

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

5 ESTUDO 3: ANÁLISE DA INTER-RELAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE *ADRB3* E DOIS PROTOCOLOS DE EXERCÍCIOS SOBRE A OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS E PERFIL CARDIOMETABÓLICO EM ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO

5.1 INTRODUÇÃO

O excesso de peso, além de aumentar o risco de morte e reduzir a qualidade de vida, contribui para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, agravadas por alguns efeitos negativos do processo de globalização, vida sedentária, fatores genéticos e alimentação com alto teor calórico (GARVER *et al.*, 2013). O aumento da presença destas condições associadas aos fatores genéticos impactam nos principais indicadores de adiposidade, doenças cardiovasculares e diversos tipos de cânceres (MAHMOOD & ARULKUMARAN, 2012).

Dessa forma, um dos sistemas mais importantes é o adrenérgico, que atua na regulação do equilíbrio de energia por meio da termogênese do tecido adiposo marrom e lipólise no tecido adiposo branco, tanto em ratos e humanos, como em outras espécies (IEMITSU *et al.*, 2014). Parte deste sistema encontra-se no receptor β_3 , localizado no cromossomo 8p 11.23, expresso principalmente no tecido adiposo visceral e subcutâneo, atuando como mediador da lipólise, e no tecido adiposo marrom como regulador da termogênese, ambas funções desempenhadas em resposta a estimulação por catecolaminas (JESUS *et al.*, 2018; SAKANE *et al.*, 2015).

Alterações da funcionalidade e da quantidade dos receptores β_3 expressos podem permear as diferenças individuais de gasto energético em resposta as atividades físicas (SZENDREI *et al.*, 2015; JESUS *et al.*, 2018). Dentre algumas de suas variantes associadas a disfunções metabólicas, destaca-se o polimorfismo de um único nucleotídeo (*single nucleotide polymorphism* - SNP) *Trp64Arg* (rs4994), que consiste na substituição de uma timina por uma citosina (T>C), o que resulta na troca de um triptofano por uma arginina na posição 64 da proteína madura, que corresponde ao primeiro *loop* intracelular do receptor β_3 (SAKANE *et al.*, 2015). Portadores do alelo Arg64 se mostraram mais resistentes à perda de peso e a diminuição de gordura visceral (NAKAMURA *et al.*, 2000), além de possuírem maiores chances de apresentar alterações lipídicas, obesidade, DM2 (SAKANE *et*

al., 2015) e taxas reduzidas de oxidação de gordura (JESUS *et al.* 2018; MORITA, TANIGUCHI & SAKAUE, 2009).

Estudo realizado com o objetivo de investigar a influência de polimorfismos do gene *ADRB3* na lipólise em células humanas de 28 adultos saudáveis (11 homens e 17 mulheres) concluiu que tal polimorfismo demonstrou estar envolvido na regulação da lipólise de células de acordo com a região adiposa (LONNQVIST *et al.*, 1993). Umekawa *et al.* (1999) concluíram que o alelo 64Arg está associado com atividades lipolíticas menores, ao investigar se a lipólise em adipócitos omental de humanos por indução foi afetada pelo polimorfismo Trp64Arg no gene *ADRB3* em 18 amostras de gordura omental obtidas durante histerectomia total. Nesse sentido, ainda, esse estudo associou o polimorfismo Trp64Arg no gene *ADRB3* à obesidade abdominal, resistência insulínica e capacidade aumentada para ganhar peso.

Morita, Tanigushi & Sakaue (2009) conduziram estudo com 86 homens japoneses adultos e eutróficos, que sugeriu que o polimorfismo no gene Trp64Arg do *ADRB3* está associado à redução da oxidação de gordura, tanto em repouso como em exercício aeróbio em indivíduos japoneses saudáveis e jovens do sexo masculino. Nesse estudo, ainda, foi encontrado que *ADRB3* está envolvido no gasto de energia dos adipócitos e que o polimorfismo deste gene está associado com a prevalência de obesidade e diabetes tipo 2. Este polimorfismo também foi relatado estar associado com a obesidade abdominal, IMC e a resistência à insulina (WALSTON *et al.*, 2003).

Jesus *et al.* (2018) investigaram a associação do polimorfismo *Trp64Arg* do gene *ADRB3* sobre a variação nos níveis de marcadores de perfil lipídico e valores de oxidação máxima de gorduras (FATMAX) em adolescentes não obesos. Resultados relataram que os adolescentes portadores do alelo menos frequente (Arg64) apresentaram maiores concentrações de LDL-c e menores taxas de FATMAX quando comparados aos não portadores (*Trp64Trp*), sugerindo que a presença do alelo 64Arg associou-se a menores taxas de lipólise durante exercício aeróbio, bem como maiores níveis de LDL-c em adolescentes. Entretanto, observa-se lacuna científica quanto à possibilidade de interferência do polimorfismo no gene *ADRB3* sobre as respostas de diferentes protocolos de exercícios para o controle do excesso de peso corporal.

5.2 OBJETIVO

5.2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da interação do polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3* e dois diferentes treinamentos com exercícios físicos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso.

5.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.3.1 Caracterização do Estudo

Este estudo possui delineamento experimental (THOMAS, NELSON & SILVERMAN, 2012) e a amostra foi composta por 203 adolescentes de seis colégios da rede estadual pública de ensino, localizados no município de Curitiba/PR. As variáveis independentes são os diferentes treinamentos com exercícios físicos e o polimorfismo genético Trp64Arg do gene *ADRB3*, ao passo que as variáveis dependentes são as relacionadas ao perfil cardiometabólico (composição corporal, perfil lipídico, variáveis pressóricas e aptidão cardiorrespiratória) e FATMAX.

5.3.2 Participantes

O recrutamento dos participantes está detalhado no item 3.3.2 do Estudo 1.

5.3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão estão detalhados nos item 3.3.3 do Estudo 1. Além disso, também foram excluídos os adolescentes que tiveram o genótipo indeterminado para o polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3*. O desenho experimental deste estudo foi exposto na Figura 4.1 do Estudo 2.

5.3.4 Avaliação Clínica

Os procedimentos da avaliação clínica estão detalhados no item 3.3.4 do Estudo 1.

5.3.5 Avaliações Antropométricas e da Composição Corporal

Os procedimentos metodológicos utilizados na avaliação e classificação dos dados antropométricos e da composição corporal como estatura, peso, cálculos do IMC, IMC-escore Z, MG, MLG e %MG estão descritos no item 3.3.5 do Estudo 1.

5.3.6 Exames Laboratoriais

Foi necessária coleta sanguínea para determinar as concentrações de glicose, insulina, colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c e triacilglicerol (TG). Os procedimentos metodológicos realizados na coleta sanguínea e avaliação estão descritos no item 3.3.6 do Estudo 1.

5.3.7 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória

O procedimento metodológico utilizado na avaliação da aptidão cardiorrespiratória está descrito no item 3.3.7 do Estudo 1.

5.3.8 Teste de Força Máxima

Os procedimentos metodológicos utilizados no teste de força máxima (1 RM) estão descritos no item 3.3.8 do Estudo 1.

5.3.9 Análise da Oxidação Máxima de Gorduras

Os procedimentos metodológicos realizados na análise e avaliação da FATMAX estão descritos no item 3.3.9 do Estudo 1.

5.3.10 Orientação Nutricional

As informações sobre orientação nutricional realizadas aos adolescentes estão descritas no item 3.3.10 do Estudo 1.

5.3.11 Programa de Treinamento com Exercícios Físicos

O programa de exercício físico compreendeu dois tipos distintos de treinamento: Treinamento Aeróbio Contínuo (TAC) e Treinamento Combinado (TC). O detalhamento de cada tipo de treinamento está descrito nos itens 3.3.11.1 e 3.3.11.2 do Estudo 1.

5.3.12 Genotipagem

Os procedimentos metodológicos utilizados na extração de DNA e avaliação do polimorfismo no gene *ADRB3* são os mesmos descritos no capítulo 4, item 4.3.12. O QUADRO 5.1 demonstra a caracterização da distinção dos genótipos entre indivíduos com e sem a presença do polimorfismo Trp64Arg no gene *ADRB3*.

QUADRO 5.1 – CLASSIFICAÇÃO GENOTÍPICA ENTRE INDIVÍDUOS COM E SEM A PRESENÇA DO POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE *ADRB3*

Gene	Alelo	Classificação Genotípica	
		Usual	Com Polimorfismo
<i>ADRB3</i>	Trp64	64Trp (64Trp/64Trp)	64Arg (64Trp/64Arg + 64Arg/64Arg)

5.3.13 Análise Estatística

Foi realizada estatística descritiva dos dados individuais e dos grupos estudados, e a normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de *Kolgomorov-Smirnov*. As frequências genotípicas do alelo 64Arg foram obtidas por contagem direta, as comparações de proporções entre os grupos quanto ao sexo e o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* foram verificadas por meio do teste de Qui-quadrado (χ^2). As análises estatísticas foram realizadas para os genótipos Trp64Arg e Arg64Arg combinados (adolescentes com polimorfismo ou portadores do alelo

64Arg) e genótipo Trp64Trp (adolescentes sem polimorfismo, portadores do alelo usual ou portadores do alelo 64Trp). O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções da avaliação do estágio puberal. As comparações das variáveis antropométricas, da composição corporal, do perfil cardiometabólico, de aptidão física e relacionadas à oxidação máxima de gorduras foram distribuídas de acordo com a ausência ou presença do polimorfismo Trp64Arg e analisadas por teste *t de Student* para as variáveis que apresentarem normalidade (com média e desvio padrão) e teste *U-Mann Whitney* para as que não apresentarem distribuição normal (mediana e intervalo interquartil).

Para as comparações das variáveis antropométricas, da composição corporal, do perfil cardiometabólico, da aptidão física e relacionadas à oxidação máxima de gorduras entre os momentos pré e pós (fator tempo) e interação grupos x tempo (fator grupo) foram realizadas por meio do teste de ANOVA fatorial mista de duas vias com medidas repetidas e para as comparações entre as variáveis não apresentarem distribuição normal utilizou-se o teste de *Kruskal-Wallis*. Nas variáveis que atestaram diferenças médias entre os grupos no *baseline*, a comparação do efeito no pós intervenção foi calculado por meio da ANCOVA, com a medida de *baseline* como covariante. O post-hoc de *Bonferroni* foi aplicado em todas as análises para verificar a diferenças entre os grupos para as variáveis com ANOVA significativa.

Nas variáveis em que houve efeito significativo na interação grupo x tempo ou tempo após 12 semanas foi realizado teste t pareado e calculado o *cohen's d* com apresentação em gráficos para representação da magnitude observada do efeito (COHEN, 1992). A comparação da magnitude dos efeitos o *effect size (es)* foi classificada em trivial $\leq 0,19$; provavelmente benéfico $\geq 0,20$ a $0,49$; benéfico $\geq 0,50$ - $0,79$; muito benéfico $\geq 0,80$ (COHEN, 1992). As análises foram realizadas no software SPSS versão 19. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$.

5.4 RESULTADOS

O total de participantes do presente estudo foi de 203 adolescentes de ambos os sexos, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos no item 3.4 do Estudo 1, nesta pesquisa foram excluídos mais seis indivíduos, pois não foi possível realizar a genotipagem do polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3*.

Diante disto, 158 adolescentes compuseram as análises estatísticas, conforme (FIGURA 5.1).

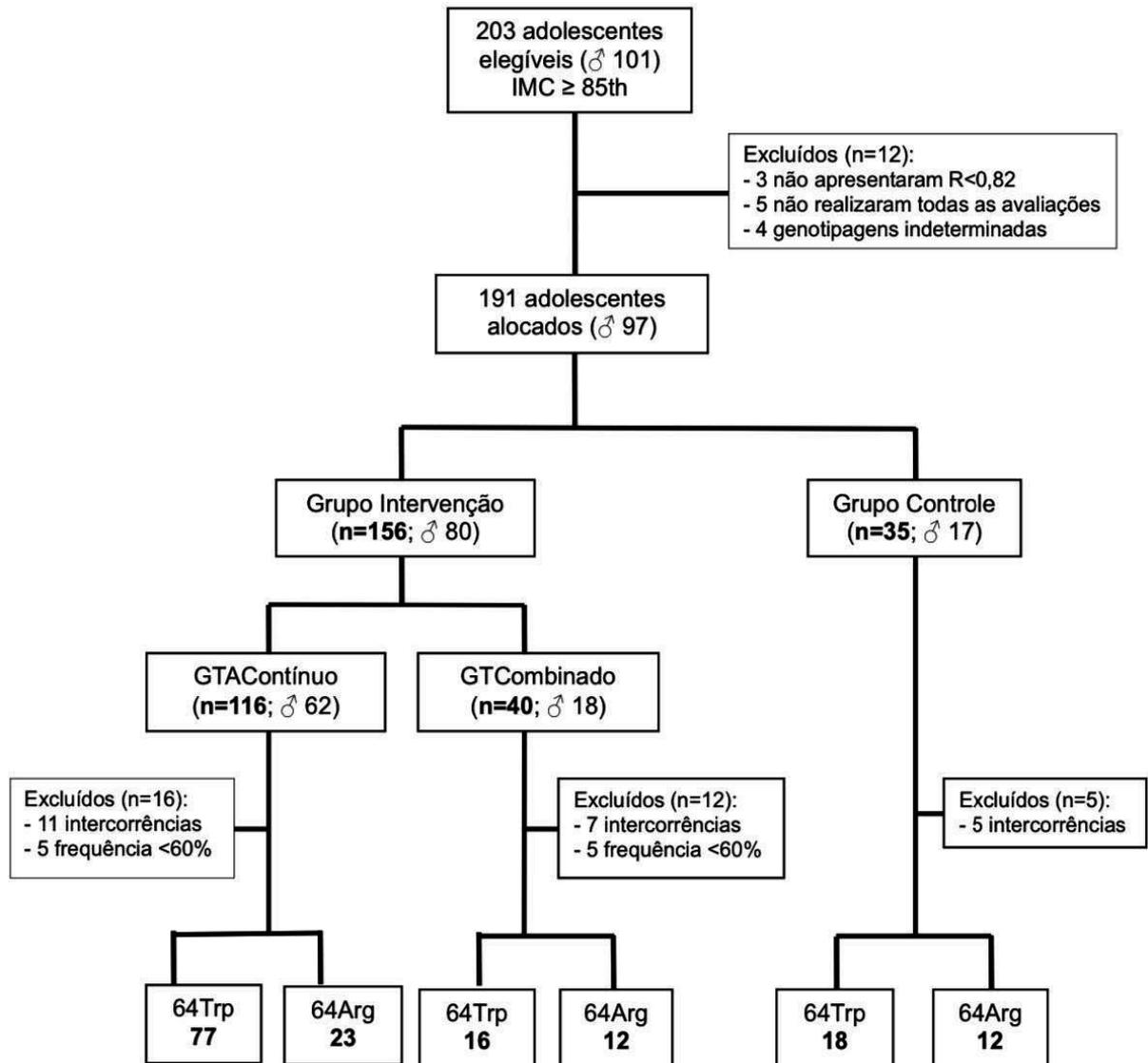


Figura 5.1. Fluxograma final do estudo 3.

A frequência alélica do 64Arg foi de 16,46% e a frequência genotípica foi: Trp65Trp (n=111; 70,25%), Trp64Arg (n=42; 26,58%) e Arg64Arg (n=5; 3,17%), o que indicou que os dados estão em equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, ou seja, os valores observados são semelhantes aos esperados ($\text{Chi}^2 = 0,174$; $p = 0,67$). Os modelos de interação alélica recessivo, dominante e com ausência de dominância foram testados e optou-se por adotar o modelo dominante de interação alélica, devido ao efeito observado e consistência dos resultados. Assim, os indivíduos

foram agrupados em não portadores (alelos Trp64Trp ou 64Trp) e portadores (alelos Trp64Arg + Arg64Arg ou 64Arg) do polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3*.

A Tabela 5.1 apresenta o perfil geral das variáveis antropométricas, de composição corporal e de perfil cardiometabólico da amostra dividida de acordo com a ausência (alelo 64Trp; n=111) ou presença (alelo 64Arg; n=47) do polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3*. Entre os adolescentes sem o polimorfismo 47,75% eram do sexo feminino (n=53) e 52,25% do sexo masculino (n=58), enquanto entre os portadores do polimorfismo 57,45% eram do sexo feminino (n=27) e 42,55% do sexo masculino (n=20), com semelhança na distribuição entre os grupos (p=0,26).

Quanto à avaliação do estágio puberal no grupo sem polimorfismo “alelo 64Trp” 6 (5,41%) foram classificados como púberes e 105 (94,59%) pós-púberes; no grupo portador do alelo 64Arg 2 (4,26%) foram classificados como púberes e 45 (94,74%) como pós-púberes, com semelhança entre os grupos (p=0,76).

Os adolescentes portadores do polimorfismo (alelo 64Arg) apresentaram médias significativamente maiores de CT (p<0,01) e LDL-c (p<0,01) em comparação aos não portadores do polimorfismo (alelo 64Trp). Não houve diferenças significativas entre os grupos para as demais variáveis antropométricas, de composição corporal e de perfil cardiometabólico (p>0,05).

TABELA 5.1 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE *ADRB3*

	64Trp (n=111)	64Arg (n=47)	p
Antropométricas			
Sexo (F/M)	(53/58)	(27/20)	0,26*
Tanner (4/5)	(6/105)	(2/45)	0,76**
Idade (anos)	14,06 ± 1,50	14,11 ± 1,48	0,83
MC (kg)	77,23 ± 14,04	79,90 ± 14,33	0,27
Estatura (cm) [#]	1,61 (0,10)	1,63 (0,08)	0,18
IMC (kg/m ²)	29,29 ± 3,13	29,78 ± 3,42	0,38
IMC-z [#]	2,34 (0,50)	2,30 (0,53)	0,98
CA (cm)	97,79 ± 8,94	98,82 ± 9,24	0,51
RCEst	0,60 ± 0,04	0,61 ± 0,05	0,91
Composição corporal			
MG (kg)	33,61 ± 10,05	35,74 ± 11,28	0,24
MLG (kg)	44,02 ± 7,52	43,59 ± 7,87	0,75
%MG [#]	43,59 (7,06)	44,59 (7,96)	0,38
Perfil cardiometabólico			
PAS (mmHg)	107,79 ± 14,16	108,39 ± 13,04	0,80
PAD (mmHg)	68,88 ± 10,45	69,59 ± 12,79	0,71
GLI (mg/dL)	89,27 ± 8,16	89,07 ± 8,85	0,89
INS (μUI/mL)	15,37 ± 6,35	14,91 ± 6,40	0,67
HOMA-IR	3,516 ± 0,644	3,557 ± 0,856	0,74
QUICKI	0,3195 ± 0,019	0,3201 ± 0,018	0,87
CT (mg/dL)	153,60 ± 28,47	172,45 ± 33,70	<0,01
HDL-c (mg/dL)	48,77 ± 7,09	48,79 ± 6,35	0,98
LDL-c (mg/dL)	82,59 ± 16,69	95,09 ± 21,77	<0,01
TG (mg/dL)	95,53 ± 12,25	96,88 ± 10,96	0,51

Nota: [#]variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *U-Mann Whitney*); *teste qui-quadrado; **teste exato de Fisher; MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; PAD= pressão arterial sistólica; pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostasis Model Assessment*; QUICKI=*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; p≤0,05.

Os portadores do polimorfismo (alelo 64Arg) apresentaram médias significativamente maiores de FC_{REP} (p=0,04) em comparação aos não portadores do polimorfismo (64Trp). Não houve diferenças significativas entre os grupos para as demais variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras (p>0,05) (TABELA 5.2).

TABELA 5.2 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg DO GENE *ADRB3*

	64Trp (n=111)	64Arg (n=47)	p
Aptidão física			
FC _{REP} (bpm)	79,64 ± 5,75	81,55 ± 4,15	0,04
FC _{MAX} (bpm)	193,52 ± 7,59	193,54 ± 7,18	0,97
VO ₂ max (L/min)	2,759 ± 0,42	2,761 ± 0,33	0,83
VO ₂ max/MLG (ml/kg.min)	64,92 ± 14,28	64,45 ± 12,80	0,84
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)			
FC _{FATMAX}	139,07 ± 14,69	141,22 ± 12,68	0,38
R _{FATMAX}	0,796 ± 0,023	0,793 ± 0,021	0,46
FATMAX (kcal/min)	8,31 ± 2,29	7,86 ± 1,95	0,23
Zona de FATMAX (%)	0,52 ± 0,13	0,53 ± 0,11	0,69

Nota: FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; p≤0,05.

A Tabela 5.3 apresenta as variáveis antropométricas, da composição corporal e perfil cardiometabólico da amostra dividida de acordo com a ausência (alelo 64Trp) ou presença (alelo 64Arg) do polimorfismo Trp64Arg e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle). Houve semelhança quanto à distribuição da proporção do sexo das amostras, bem como para as medias das variáveis antropométricas e da composição corporal. Em relação às variáveis do perfil cardiometabólico, observaram-se diferenças entre os grupos no CT (F=3,39; p=0,01) e LDL-c (F=3,73; p=0,00), cujos portadores do polimorfismo (alelo 64Arg) apresentaram médias significativamente maiores de CT e LDL-c nos GTAContínuo (p=0,01; p=0,03) e GTCombinado (p=0,01; p=0,01) em relação aos não portadores, respectivamente. As demais variáveis do perfil cardiometabólico foram semelhantes entre os grupos (p>0,05).

TABELA 5.3 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE

	GTContínuo			GTCombinado			GControle			F	p
	64Trp (n=77)	64Arg (n=23)	p	64Trp (n=16)	64Arg (n=12)	p	64Trp (n=18)	64Arg (n=12)	p		
Antropométricas											
Sexo (F/M)	39/38	11/12	0,81	6/10	9/3	0,06	8/10	7/5	0,45	11,66	0,11
Idade (anos)	13,87 ± 1,68	13,56 ± 1,88	0,46	14,46 ± 0,94	14,57 ± 0,65	0,72	14,52 ± 0,81	14,71 ± 0,67	0,51	2.14	0.06
MC (kg)	77,25 ± 15,03	78,16 ± 17,84	0,81	75,24 ± 10,72	82,96 ± 10,34	0,06	78,90 ± 12,50	80,17 ± 9,94	0,77	0.52	0.75
Estatura (m) [#]	1,61 (0,11)	1,62 (0,10)	0,99	1,62 (0,07)	1,65 (0,04)	0,08	1,65 (0,08)	1,66 (0,07)	0,43	0.62	0.67
IMC (kg/m ²)	29,30 ± 3,21	29,80 ± 4,14	0,54	28,76 ± 3,15	30,18 ± 2,81	0,22	29,71 ± 2,87	29,33 ± 2,53	0,71	0.37	0.86
IMC-z [#]	2,39 (0,52)	2,33 (0,56)	0,81	1,99 (0,42)	2,30 (0,50)	0,15	2,27 (0,43)	2,11 (0,53)	0,48	1.83	0.10
CA (cm)	97,55 ± 10,01	99,48 ± 12,11	0,44	98,40 ± 6,69	97,78 ± 5,93	0,79	98,25 ± 5,33	98,60 ± 5,17	0,86	0.17	0.97
RCEst	0,60 ± 0,05	0,62 ± 0,06	0,28	0,60 ± 0,04	0,59 ± 0,03	0,26	0,61 ± 0,04	0,60 ± 0,04	0,61	0.57	0.72
Composição corporal											
MG (kg)	33,33 ± 10,51	34,97 ± 13,51	0,54	33,51 ± 8,60	37,69 ± 5,72	0,15	34,87 ± 9,64	35,27 ± 11,36	0,91	0.44	0.81
MLG (kg)	43,93 ± 7,90	42,99 ± 7,35	0,64	41,56 ± 6,99	44,73 ± 9,20	0,30	44,03 ± 8,59	44,89 ± 6,39	0,76	0.37	0.86
%MG [#]	41,99 (6,81)	43,16 (7,64)	0,73	44,23 (7,40)	46,46 (7,79)	0,29	46,47 (7,97)	45,31 (9,91)	0,91	0.50	0.77
Perfil cardiometabólico											
PAS (mmHg)	107,87 ± 14,58	108,73 ± 14,25	0,80	107,68 ± 16,86	111,66 ± 8,85	0,46	107,55 ± 9,81	104,46 ± 14,07	0,48	0.33	0.88
PAD (mmHg)	70,00 ± 10,26	71,08 ± 11,69	0,67	69,37 ± 13,40	68,16 ± 10,49	0,79	63,66 ± 6,58	68,16 ± 7,08	0,31	1.13	0.34
GLI (mg/dL)	89,15 ± 8,17	88,39 ± 9,39	0,66	89,10 ± 8,96	87,75 ± 5,51	0,65	89,92 ± 7,78	91,69 ± 10,51	0,60	0.34	0.88
INS (μUI/mL)	15,21 ± 6,88	15,95 ± 7,93	0,70	15,92 ± 4,52	13,84 ± 5,21	0,26	15,61 ± 5,53	13,98 ± 3,72	0,38	0.31	0.90
HOMA-IR	3,498 ± 0,64	3,720 ± 0,92	0,19	3,450 ± 0,44	3,641 ± 0,56	0,32	3,652 ± 0,80	3,160 ± 0,90	0,13	1.21	0.30
QUICKI	0,3198 ± 0,018	0,3158 ± 0,015	0,35	0,3125 ± 0,018	0,3266 ± 0,016	0,06	0,3244 ± 0,017	0,3214 ± 0,021	0,67	1.31	0.26
CT (mg/dL)	156,25 ± 29,69	176,25 ± 33,86	0,01	142,61 ± 30,51	173,31 ± 44,55	0,03	152,02 ± 18,26	164,27 ± 19,20	0,09	3.39	0,01
HDL-c (mg/dL)	48,37 ± 7,49	47,29 ± 6,61	0,53	48,75 ± 6,06	49,65 ± 6,21	0,70	50,49 ± 6,19	50,79 ± 5,74	0,89	0.73	0.59
LDL-c (mg/dL)	83,99 ± 18,09	97,38 ± 25,25	0,01	76,04 ± 14,23	94,61 ± 21,91	0,01	82,45 ± 10,60	91,19 ± 14,13	0,06	3.73	0,00
TG (mg/dL)	95,38 ± 12,81	98,73 ± 9,33	0,24	95,43 ± 12,54	96,61 ± 11,68	0,80	96,26 ± 9,90	93,58 ± 13,21	0,53	0.39	0.85

Nota: [#]variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *Kruskal-Wallis*); MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; PAS= pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostass Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; p≤0,05.

Os adolescentes portadores do polimorfismo (alelo 64Arg) no GTAContínuo apresentaram maiores médias de FC_{REP} (p=0,02) em comparação aos não portadores (alelo 64Trp). Além disso, os portadores do polimorfismo também apresentaram maiores médias de FC_{MAX} (p=0,04) e FC_{FATMAX} (p=0,04) em relação aos não portadores no GTCombinado. As demais variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras foram semelhantes entre os grupos (p>0,05) (TABELA 5.4).

TABELA 5.4 – VARIÁVEIS RELACIONADAS À APTIDÃO FÍSICA E À OXIDAÇÃO MÁXIMA DE GORDURAS DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE

	GTAContínuo			GTCombinado			GControle			F	p
	64Trp (n=77)	64Arg (n=23)	p	64Trp (n=16)	64Arg (n=12)	p	64Trp (n=18)	64Arg (n=12)	p		
Aptidão física											
FC _{REP} (bpm)	79,36 ± 6,70	82,78 ± 5,27	0,02	80,81 ± 2,40	80,83 ± 2,48	0,98	79,83 ± 2,54	79,91 ± 1,97	0,92	1.55	0.17
FC _{MAX} (bpm)	193,29 ± 8,73	193,17 ± 8,49	0,95	192,81 ± 4,49	196,16 ± 3,24	0,04	195,56 ± 6,03	191,67 ± 6,99	0,12	0.76	0.57
VO ₂ max (L/min)	2,749 ± 0,42	2,822 ± 0,34	0,45	2,694 ± 0,51	2,709 ± 0,37	0,93	2,824 ± 0,36	2,723 ± 0,28	0,43	0.35	0.88
VO ₂ max/MLG (ml/kg.min)	64,26 ± 14,22	67,16 ± 14,56	0,39	67,23 ± 17,79	62,18 ± 12,29	0,41	65,67 ± 11,32	61,54 ± 8,95	0,29	0.48	0.78
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)											
FC _{FATMAX}	139,28 ± 15,29	139,02 ± 11,48	0,94	137,87 ± 10,95	146,67 ± 10,52	0,04	139,22 ± 15,59	140,01 ± 15,93	0,89	0.65	0.65
R _{FATMAX}	0,792 ± 0,01	0,793 ± 0,01	0,70	0,813 ± 0,04	0,787 ± 0,02	0,09	0,799 ± 0,01	0,799 ± 0,02	0,96	3.01	0.11
FATMAX (kcal/min)	8,350 ± 2,21	8,059 ± 2,17	0,57	7,749 ± 2,52	8,092 ± 1,96	0,70	8,676 ± 2,48	7,258 ± 1,47	0,09	0.82	0.53
Zona de FATMAX (%)	0,53 ± 0,14	0,51 ± 0,11	0,54	0,51 ± 0,10	0,57 ± 0,09	0,11	0,52 ± 0,14	0,54 ± 0,14	0,68	0.46	0.80

Nota: FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; p≤0,05.

Tanto o gasto calórico médio, quanto a $FC_{MÉDIA}$ por sessão de treinamento foram semelhantes entre os grupos divididos de acordo com ausência (64Trp) ou presença (64Arg) do polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3* (TABELA 5.5).

TABELA 5.5 – CARACTERÍSTICAS DO GASTO CALÓRICO DE ACORDO COM A AUSÊNCIA OU PRESENÇA DO POLIMORFISMO Trp64Arg

	Alelo	n	64Trp (n=93)		64Arg (n=35)		p
			Média ± DP	n	Média ± DP	n	
Gasto calórico (kcal/sessão)	GTAContínuo	77	515,59 ± 33,37	23	515,04 ± 37,85	0,94	
$FC_{MÉDIA}$ (bpm)			133,57 ± 6,59		133,63 ± 8,41	0,97	
Gasto calórico kcal/sessão)	GTCombinado	16	502,50 ± 37,22	12	499,75 ± 46,92	0,86	
$FC_{MÉDIA}$ (bpm)			146,48 ± 5,54		147,01 ± 3,90	0,78	

Nota: Gasto calórico= média de gasto calórico por sessão de treinamento; Gasto calorico= média de gasto calórico por sessão de treinamento; $FC_{MÉDIA}$ = frequência cardíaca média durante sessão de treinamento; $p \leq 0,05$.

A Tabela 5.6 apresenta as variáveis antropométricas, da composição corporal e cardiometabólicas pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência (alelo 64Trp) ou presença (alelo 64Arg) do polimorfismo Trp64Arg e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle) controlados para o efeito tempo. Após 12 semanas, segundo a ANOVA mista de duas vias com medidas repetidas, foram observadas interações significativas no fator tempo nas variáveis MC ($p=0,03$), IMC ($p=0,02$), IMC-z ($p=0,01$), HOMA-IR ($p=0,01$) e LDL-c ($p=0,03$) no GTAContínuo e INS ($p=0,01$) no GTCombinado.

No GTAContínuo, a interação tempo indicou que os portadores do alelo 64Trp apresentaram maiores reduções significativas de MC, IMC e IMC-z em comparação aos portadores do alelo 64Arg, ao passo que estes apresentaram maiores reduções de HOMA-IR e LDL-c em comparação aos portadores do alelo 64Trp.

No GTCombinado, a interação tempo indicou que os portadores do alelo 64Trp apresentaram maior redução INS. No GControle os resultados foram semelhantes entre portadores (alelo 64Arg) e não portadores do polimorfismo (alelo 64Trp).

TABELA 5.6 VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA ACORDO COM A M A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg PARA O EFEITO TEMPO

	GTAContínuo					GTCombinado					GControle				
	64Trp (n=77)		64Arg (n=23)		T (p)	64Trp (n=16)		64Arg (n=12)		T (p)	64Trp (n=18)		64Arg (n=12)		T (p)
	pré	pós	pré	pós		pré	pós	pré	pós		pré	pós	pré	pós	
Antropométricas															
MC (kg)	77,26 ± 15,04	74,81 ± 14,87	78,17 ± 17,85	76,64 ± 17,15	0,03	75,25 ± 10,73	73,8 ± 10,1	82,97 ± 10,3	81,84 ± 9,7	0,99	78,9 ± 12,5	79,7 ± 12,9	80,18 ± 9,94	81,1 ± 10,1	0,57
Estatura (m) [#]	1,62 (0,11)	1,63 (0,11)	1,61 (0,10)	1,62 (0,10)	0,59	1,62 (0,07)	1,62 (0,06)	1,66 (0,04)	1,66 (0,04)	0,69	1,63 (0,08)	1,63 (0,08)	1,65 (0,07)	1,66 (0,07)	0,98
IMC (kg/m ²)	29,30 ± 3,21	28,10 ± 3,28	29,80 ± 4,15	28,99 ± 3,95	0,02	28,76 ± 3,15	28,20 ± 2,84	30,18 ± 2,82	29,66 ± 2,7	0,86	29,7 ± 2,87	29,77 ± 3,0	29,34 ± 2,54	29,5 ± 2,63	0,58
IMC-z [#]	2,35 (0,52)	2,14 (0,57)	2,41 (0,56)	2,27 (0,58)	0,01	2,00 (0,42)	1,95 (0,39)	2,27 (0,50)	2,11 (0,55)	0,21	2,26 (0,43)	2,24 (0,47)	2,12 (0,52)	2,07 (0,54)	0,61
CA (cm)	97,56 ± 10,02	94,34 ± 10,38	99,48 ± 12,11	97,85 ± 13,41	0,10	98,41 ± 6,70	96,19 ± 6,72	97,78 ± 5,93	95,9 ± 6,91	0,45	98,26 ± 5,3	98,37 ± 5,7	98,60 ± 5,18	98,72 ± 4,7	0,59
RCEst	0,60 ± 0,05	0,58 ± 0,06	0,62 ± 0,06	0,61 ± 0,07	0,11	0,61 ± 0,05	0,60 ± 0,04	0,59 ± 0,04	0,58 ± 0,04	0,42	0,61 ± 0,04	0,60 ± 0,04	0,60 ± 0,04	0,60 ± 0,04	0,57
Composição corporal															
MG (kg)	33,34 ± 10,52	31,57 ± 10,47	34,97 ± 13,52	32,78 ± 14,60	0,59	33,52 ± 8,60	31,06 ± 8,91	37,69 ± 5,72	35,55 ± 5,0	0,81	34,87 ± 9,6	35,3 ± 10,0	35,28 ± 11,36	36,4 ± 10,7	0,30
MLG (kg)	43,92 ± 7,90	44,10 ± 8,45	43,19 ± 7,35	44,58 ± 7,14	0,07	41,56 ± 6,99	43,15 ± 6,95	44,73 ± 9,20	46,58 ± 8,4	0,94	44,04 ± 8,5	44,34 ± 8,6	44,90 ± 6,40	44,7 ± 6,28	0,50
%MG [#]	42,57 (6,81)	41,14 (7,96)	43,61 (7,64)	40,76 (9,22)	0,12	44,08 (7,40)	41,21 (8,62)	45,79 (6,79)	43,72 (6,07)	0,48	44,03 (7,97)	44,17 (8,11)	43,33 (9,91)	44,28 (8,95)	0,17
Perfil cardiometabólico															
PAS (mmHg)	107,8 ± 14,59	106,2 ± 13,0	108,7 ± 14,25	105,9 ± 10,85	0,73	107,6 ± 16,87	105,2 ± 13,0	111,6 ± 8,86	105,5 ± 4,6	0,36	107,5 ± 9,8	108,1 ± 9,8	104,4 ± 14,07	101,1 ± 12,6	0,27
PAD (mmHg)	70,0 ± 10,27	68,06 ± 8,81	71,09 ± 11,69	68,17 ± 10,2	0,69	69,38 ± 13,40	68,70 ± 9,43	68,17 ± 10,5	65,08 ± 4,06	0,79	63,6 ± 6,59	67,4 ± 4,24	68,17 ± 17,09	72,1 ± 12,8	0,87
GLI (mg/dL)	89,16 ± 8,18	87,57 ± 6,58	88,39 ± 9,39	87,09 ± 6,14	0,88	89,11 ± 8,96	86,53 ± 6,12	87,76 ± 5,51	86,02 ± 6,5	0,69	89,92 ± 7,7	87,67 ± 6,8	91,69 ± 10,51	89,61 ± 9,4	0,89
INS (μUI/mL)	15,21 ± 6,88	13,91 ± 5,80	15,95 ± 7,93	15,76 ± 7,42	0,50	15,93 ± 4,53	12,67 ± 2,61	13,84 ± 5,22	13,58 ± 4,41	0,01	15,6 ± 5,54	13,79 ± 3,2	13,98 ± 3,72	14,74 ± 3,2	0,08
HOMA-IR	3,502 ± 0,64	3,341 ± 0,77	3,723 ± 0,92	3,091 ± 1,00	0,01	3,450 ± 0,45	2,712 ± 0,69	3,642 ± 0,56	2,944 ± 0,80	0,78	3,652 ± 0,80	3,671 ± 0,55	3,163 ± 0,91	3,241 ± 0,88	0,62
QUICKI	0,3198 ± 0,02	0,3302 ± 0,02	0,3158 ± 0,02	0,3230 ± 0,02	0,44	0,3125 ± 0,02	0,3391 ± 0,02	0,3266 ± 0,02	0,3414 ± 0,03	0,21	0,3244 ± 0,02	0,3175 ± 0,02	0,3214 ± 0,02	0,3108 ± 0,03	0,82
CT (mg/dL)	156,2 ± 29,7	156,2 ± 28,5	176,2 ± 33,87	166,1 ± 22,59	0,06	142,6 ± 30,51	142,5 ± 24,9	173,3 ± 44,5	163,5 ± 28,6	0,18	152,0 ± 18,2	152,6 ± 16,2	164,28 ± 19,2	163,1 ± 15,2	0,43
HDL-c (mg/dL)	48,37 ± 7,49	51,95 ± 7,92	47,30 ± 6,62	50,47 ± 6,15	0,82	48,75 ± 6,06	48,71 ± 6,22	49,65 ± 6,21	47,61 ± 6,47	0,24	50,5 ± 6,19	49,19 ± 5,7	50,80 ± 5,74	52,32 ± 7,5	0,34
LDL-c (mg/dL)	83,99 ± 18,10	86,58 ± 21,38	97,39 ± 25,25	89,94 ± 20,64	0,03	76,05 ± 14,23	76,01 ± 15,3	94,62 ± 21,9	93,9 ± 15,48	0,83	82,4 ± 10,6	85,38 ± 8,8	91,19 ± 14,13	86,2 ± 18,4	0,12
TG (mg/dL)	95,39 ± 12,81	91,75 ± 14,47	98,74 ± 9,34	96,93 ± 12,45	0,45	95,43 ± 12,55	94,38 ± 14,22	96,62 ± 11,5	94,98 ± 12,5	1,00	96,26 ± 9,9	96,7 ± 12,4	93,58 ± 13,21	89,0 ± 10,2	0,07

Nota: [#] variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *Kruskal-Wallis*); GTAContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; T= efeito do tempo; MC= massa corporal; IMC= índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst= relação cintura estatura; MG= massa gorda; MLG= massa livre de gordura; %MG= percentual de massa gorda; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; GLI= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR= *Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT= colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; pós; p≤0,05.

Após 12 semanas, segundo a ANOVA mista de duas vias com medidas repetidas, foram observadas interações significativas no fator tempo na variável FC_{REP} ($p=0,03$) do GTAContínuo, em que houve redução significativamente maior entre os portadores do polimorfismo (alelo 64Arg) em comparação aos não portadores (alelo 64Trp). Não houve diferenças significativas entre as demais variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência (64Trp) ou presença (64Arg) do polimorfismo Trp64Arg e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e GControle (TABELA 5.7).

TABELA 5.7 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DE COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg PARA O EFEITO TEMPO

	GTAContínuo					GTCombinado					GControle				
	64Trp (n=77)		64Arg (n=23)		T	64Trp (n=16)		64Arg (n=12)		T	64Trp (n=18)		64Arg (n=12)		T
	pré	pós	pré	pós		pré	pós	pré	pós		pré	pós	pré	pós	
Aptidão física															
FC _{REP} (bpm)	79,36±6,7	76,3±7,4	82,7±5,2	75,9±7,39	0,03	80,8 ± 2,4	77,3 ± 2,6	80,8 ± 2,4	78,0 ± 2,4	0,87	79,8±2,5	79,3±2,6	79,9±1,9	78,1±1,8	0,32
FC _{MAX} (bpm)	193,3±8,3	191,1±7,0	193,1±8,5	191,2±6,0	0,90	192,8±4,4	190,9± 4,3	196,1±3,2	193,0±3,2	0,26	195,5±6,0	194,4±3,8	191,6±7,0	192,5±3,1	0,09
VO ₂ max (L/min)	2,75±0,42	2,93±0,37	2,82±0,3	2,98±0,39	0,87	2,69 ± 0,5	2,82±0,43	2,71±0,37	2,86±0,28	0,43	2,82±0,37	2,80±0,36	2,72±0,29	2,76±0,22	0,34
VO ₂ max/MLG	64,2±14,2	68,7±16,6	67,1±14,5	68,2±12,5	0,12	67,2±17,7	67,4±15,7	62,1±12,3	62,6±9,84	0,45	65,67±11,	64,75±10,9	61,54±8,9	63,76±8,6	0,22
Oxidação máxima de Gorduras (FATMAX)															
FC _{FATMAX}	139,2±15,3	139,2±11,0	139,0±11,4	140,7±9,1	0,48	137,8±10,9	142,7±20,	146,6±10,	145,4±12,	0,78	139,2±15,	136,1±14,2	140,0±15,9	139,3±17,	0,74
R _{FATMAX}	0,79±0,01	0,80±0,02	0,79±0,01	0,79±0,02	0,18	0,81± 0,05	0,80±0,02	0,79±0,03	0,80±0,02	0,39	0,80±0,02	0,81±0,02	0,80±0,02	0,80±0,02	0,95
FATMAX (kcal/min)	8,35±2,22	9,10±2,22	8,06±2,17	8,98±2,11	0,42	7,75± 2,52	8,37±2,50	8,09±1,96	8,75±1,94	0,86	8,68±2,48	8,75±2,45	7,26±1,46	7,43±1,50	0,46
Zona de FATMAX (%)	0,53±0,14	0,55±0,11	0,51±0,11	0,56±0,09	0,19	0,51± 0,10	0,58± 0,18	0,57±0,09	0,59±0,11	0,72	0,52±0,15	0,49±0,14	0,54±0,15	0,54±0,16	0,90

Nota: GTAContínuo= grupo treinamento aeróbico contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; T= efeito do tempo; FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; *p≤0,05.

A Tabela 5.8 apresenta as variáveis antropométricas, da composição corporal e cardiometabólicas pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência (alelo 64Trp) ou presença (alelo 64Arg) do polimorfismo Trp64Arg e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle). Apenas a variável IMC-z apresentou interação grupo x tempo ($F=4,84$; $p=0,01$), em que após 12 semanas, segundo a ANOVA mista de duas vias com medidas repetidas, houve redução significativa entre os não portadores do polimorfismo (alelo 64Trp) do GTAContínuo ($\Delta= -0,22$; efeito provavelmente benéfico; $es= -0,40$) em comparação ao GTCombinado ($\Delta= -0,05$; efeito trivial; $es= -0,11$) e Gcontrole ($\Delta= -0,02$; efeito trivial; $es= -0,15$).

Ao analisar o efeito tempo pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência do polimorfismo (alelo 64Trp), o GTAContínuo apresentou maiores reduções de MC ($es= -0,16$; $p=0,00$), IMC ($es= -0,37$; $p=0,00$), IMC-z ($es= -0,40$; $p=0,00$), CA ($es= -0,32$; $p=0,00$) e RCEst ($es= 0,41$; $p=0,00$), e, maiores aumentos de HDL-c ($es= 0,46$; $p=0,01$) em comparação ao GTCombinado e GControle. Entretanto, identificaram-se maiores diminuições de MG ($es= -0,26$; $p=0,01$), %MG ($es= -0,37$; $p=0,04$) e HOMA-IR ($es= -0,74$; $p=0,00$), além de aumento de QUICKI ($es= 1,32$; $p=0,00$) e INS ($es= -0,62$; $p=0,02$), no GTCombinado. Contudo, os adolescentes do GTCombinado apresentaram redução de HOMA-IR em comparação ao GControle e GTAContínuo ($\Delta= -0,74$; efeito muito benéfico; $es= -1,18$), bem como o GTAContínuo também indicou redução em comparação ao GControle ($\Delta= -0,16$; efeito provavelmente benéfico; $es= -0,23$). Além disso, houve aumento significativo de QUICKI nos adolescentes do GTCombinado em comparação ao GControle ($\Delta= -0,03$; efeito muito benéfico; $es= 1,32$).

Em relação aos adolescentes portadores do polimorfismo (alelo 64Arg), observaram-se maiores reduções de MC ($es= -0,10$; $p=0,00$), IMC ($es= -0,22$; $p=0,00$), MG ($es= -0,18$; $p=0,00$) e %MG ($es= -0,36$; $p=0,01$) no GTAContínuo. Contudo, identificou-se maior diminuição de HOMA-IR ($es= -0,73$; $p=0,050$) no GTCombinado. Além disso, o GTCombinado apresentou aumento significativo de QUICKI em comparação ao GControle e GTAContínuo ($\Delta= 0,01$; efeito muito benéfico; $es= 0,90$), bem como o GTAContínuo também apresentou aumento em comparação ao GControle ($\Delta= 0,01$; efeito provavelmente benéfico; $es= 0,41$). Por fim, observou-se aumento significativo de HDL-c no GTAContínuo ($\Delta= 3,17$; efeito provavelmente benéfico; $es= 0,46$).

TABELA 5.8 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg PARA O EFEITO GRUPO X TEMPO

	64Trp (n= 111)						T (p)	64Arg (n= 47)						T (p)	GxT	
	GTAContínuo		GTCombinado		GControle			GTAContínuo		GTCombinado		GControle			F	p
	Δ	es	Δ	es	Δ	es		Δ	es	Δ	es	Δ	es			
Antropométricas																
MC (kg)	-2,44*	-0,16	-1,40	-0,11	0,81	0,08	0,00	-1,52*	-0,10	-1,13	-0,06	1,02	0,07	0,00	0,71	0,48
Estatura (m) [#]	0,01	0,07	0,01	0,01	0,01	0,11	0,06	0,01	0,08	0,01	0,03	0,01	0,08	0,33	0,32	0,72
IMC (kg/m ²)	-1,21*	-0,37	-0,56	-0,18	0,06	0,02	0,00	-0,81*	-0,22	-0,52	-0,13	0,16	0,05	0,00	0,94	0,39
IMC-z [#]	-0,22	-0,40* ^{ab}	-0,05	-0,11	-0,02	-0,05	0,00	-0,14*	-0,26	-0,16*	-0,28	-0,05	-0,09	0,16	4,84	0,01
CA (cm)	-3,22*	-0,32	-2,22*	-0,25	0,11	0,02	0,00	-1,64*	-0,17	-1,85*	-0,14	0,11	0,01	0,23	0,48	0,61
RCEst	-0,02*	-0,41	-0,01*	-0,27	0,01	-0,05	0,00	-0,01*	-0,25	-0,01	-0,18	0,01	-0,03	0,19	0,45	0,63
Composição corporal																
MG (kg)	-1,77*	-0,17	-2,45*	-0,26	0,51	0,06	0,01	-2,21*	-0,18	-2,14*	-0,15	1,12	0,10	0,00	0,36	0,69
MLG (kg)	0,18	0,02	1,59	0,20	0,31	0,04	0,10	1,39	0,17	1,85	0,25	-0,1	-0,01	0,08	1,32	0,26
%MG [#]	-1,43*	-0,19	-2,87*	-0,37	0,14	0,02	0,04	-2,85*	-0,36	-2,07*	-0,24	0,95	0,12	0,01	1,78	0,17
Perfil cardiometabólico																
PAS (mmHg)	-1,62	-0,12	-2,43	-0,16	0,56	0,04	0,75	-2,79	-0,23	-6,08	-0,48	-3,37	-0,34	0,64	0,15	0,85
PAD (mmHg)	-1,94	-0,20	-0,68	-0,06	3,82	0,33	0,09	-2,92	-0,33	-3,09	-0,28	3,93	0,38	0,15	0,03	0,96
GLI (mg/dL)	-1,58	-0,21	-2,58	-0,33	-2,26	-0,29	0,87	-1,32	-0,16	-1,74	-0,22	-2,08	-0,36	0,91	0,02	0,97
INS (uUI/mL)	-1,33	-0,20	-3,25*	-0,62	-1,82	-0,49	0,43	-0,23	-0,03	-0,26	-0,03	0,76	0,12	0,77	0,51	0,59
HOMA-IR	-0,16	-0,23	-0,74* ^{ab}	-1,18	0,02	0,03	0,00	-0,63*	-0,73	-0,70*	-0,83	0,08	0,10	0,05	2,57	0,08
QUICKI	0,01* ^a	0,51	0,03* ^a	1,32	-0,01	-0,33	0,00	0,01	0,41	0,01* ^{ab}	0,90	-0,01	-0,62	0,01	0,73	0,48
CT (mg/dL)	-0,04	0,01	-0,06	0,01	0,58	0,02	0,99	-10,16	-0,38	-9,78	-0,34	-1,12	-0,03	0,53	0,38	0,68
HDL-c (mg/dL)	3,58*	0,51	-0,04	-0,01	-1,31	-0,21	0,01	3,17*	0,46	-2,04	-0,32	1,52	0,25	0,07	1,06	0,34
LDL-c (mg/dL)	2,59	0,13	-0,04	0,01	2,93	0,2	0,81	-7,44	-0,39	-0,68	-0,03	-4,93	-0,23	0,76	0,71	0,49
TG (mg/dL)	-3,64	-0,27	-1,05	-0,08	0,49	0,04	0,24	-1,81	-0,16	-1,63	-0,15	-4,54	-0,38	0,35	1,68	0,18

Nota: [#]variáveis que não apresentaram distribuição normal (Teste de *Kruskal-Wallis*); GTAContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; GxT= efeito grupo x tempo; MC= massa corporal; IMC=índice de massa corporal; IMC-z= índice de massa corporal escore z; CA= circunferência abdominal; RCEst=relação cintura estatura; MG=massa gorda; MLG=massa livre de gordura; %MG=percentual de massa gorda; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; GLIC= glicemia basal; INS= insulina basal; HOMA-IR=*Homeostasis Model Assessment*; QUICKI= *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; CT=colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= triglicerídeos; *diferenças no efeito tempo; ^adiferente do GControle; ^bdiferente do GTAContínuo; *p≤0,05.

Não foram observadas interações grupo x tempo para as variáveis relacionadas à aptidão física e à oxidação máxima de gorduras pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência (alelo 64Trp) ou presença (64Arg) do polimorfismo Trp64Arg e estratificados entre os grupos intervenção (GTAContínuo e GTCombinado) e grupo controle (GControle).

Ao analisar o efeito tempo pré e pós intervenção da amostra dividida de acordo com a ausência do polimorfismo (alelo 64Trp), observaram-se aumentos significativos de VO_2 max absoluto (es= 0,44; p=0,02), VO_2 max relativo à MLG (es= 0,29; p=0,02) e FATMAX (es= 0,34; p=0,02) no GTAContínuo em comparação ao GTCombinado e GControle.

Em relação aos adolescentes portadores do polimorfismo (alelo 64Arg), observou-se redução significativa de FC_{REP} (es= -1,65; p=0,00) e aumento de FATMAX (es= 0,45; p=0,01) no GTAContínuo em comparação ao GTCombinado e GControle (TABELA 5.9).

TABELA 5.9 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E PERFIL CARDIOMETABÓLICO PRÉ E PÓS INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg PARA O EFEITO GRUPO X TEMPO

	64Trp (n= 111)							64Arg (n= 47)							GxT	
	GTAContínuo		GTCombinado		GControle		p	GTAContínuo		GTCombinado		GControle		p		
	Δ	es	Δ	es	Δ	es		Δ	es	Δ	es	Δ	es		F	p
Aptidão física																
FC _{REP} (bpm)	-3,02*	-0,43	-3,52*	-0,63	-0,5	-0,2	0,29	-6,87*	-1,65	-2,83	-0,44	-1,75	-0,32	0,00	1,70	0,18
FC _{MAX} (bpm)	-2,15	-0,28	-1,88	-0,32	-1,06	-0,24	0,77	-1,97	-0,32	-3,17	-0,43	0,83	0,17	0,06	0,99	0,37
VO ₂ max (L/min)	0,18*	0,44	0,13*	0,28	-0,02	-0,04	0,02	0,16*	0,42	0,15*	0,41	0,04	0,1	0,33	0,14	0,86
VO ₂ max/MLG (ml/kg.min)	4,47*	0,29	0,22	0,01	-0,92	-0,05	0,02	1,07	0,08	0,49	0,04	2,22	0,18	0,95	1,34	0,26
Composição corporal																
FC _{FATMAX}	-0,01	0,11	4,9	0,44	-3,12	-0,19	0,28	1,71	0,13	-1,22	-0,12	-0,66	-0,07	0,73	0,72	0,48
R _{FATMAX}	0,01	0,46	-0,01	-0,3	0,01	0,15	0,10	0,11	-0,03	0,01	0,74	0,12	0,10	0,42	2,85	0,06
FATMAX (kcal/min)	0,75*	0,34	0,62*	0,26	0,08	0,03	0,02	0,92*	0,45	0,66*	0,31	0,17	0,09	0,01	0,11	0,89
Zona de FATMAX (%)	0,02	0,17	0,07	0,64	-0,02	-0,16	0,15	0,05	0,42	0,01	0,15	0,10	-0,05	0,21	0,84	0,43

Nota: GTAContínuo= grupo treinamento aeróbio contínuo; GTCombinado= grupo treinamento combinado; GControle= grupo controle; GXT= efeito grupo x tempo; FC_{REP}= frequência cardíaca de repouso; FC_{MAX}= frequência cardíaca máxima; VO₂max (L/min)= consumo máximo de oxigênio absoluto; VO₂max (ml/kg.min)= consumo máximo de oxigênio relativo à MLG; FC_{FATMAX}= frequência cardíaca no ponto da fatmax; R_{FATMAX}= razão de troca ventilatória no ponto da FATMAX; FATMAX = taxa de oxidação máxima de gordura; *diferenças no efeito tempo; ^adiferente do GControle; ^bdiferente do GTAContínuo; p≤0,05.

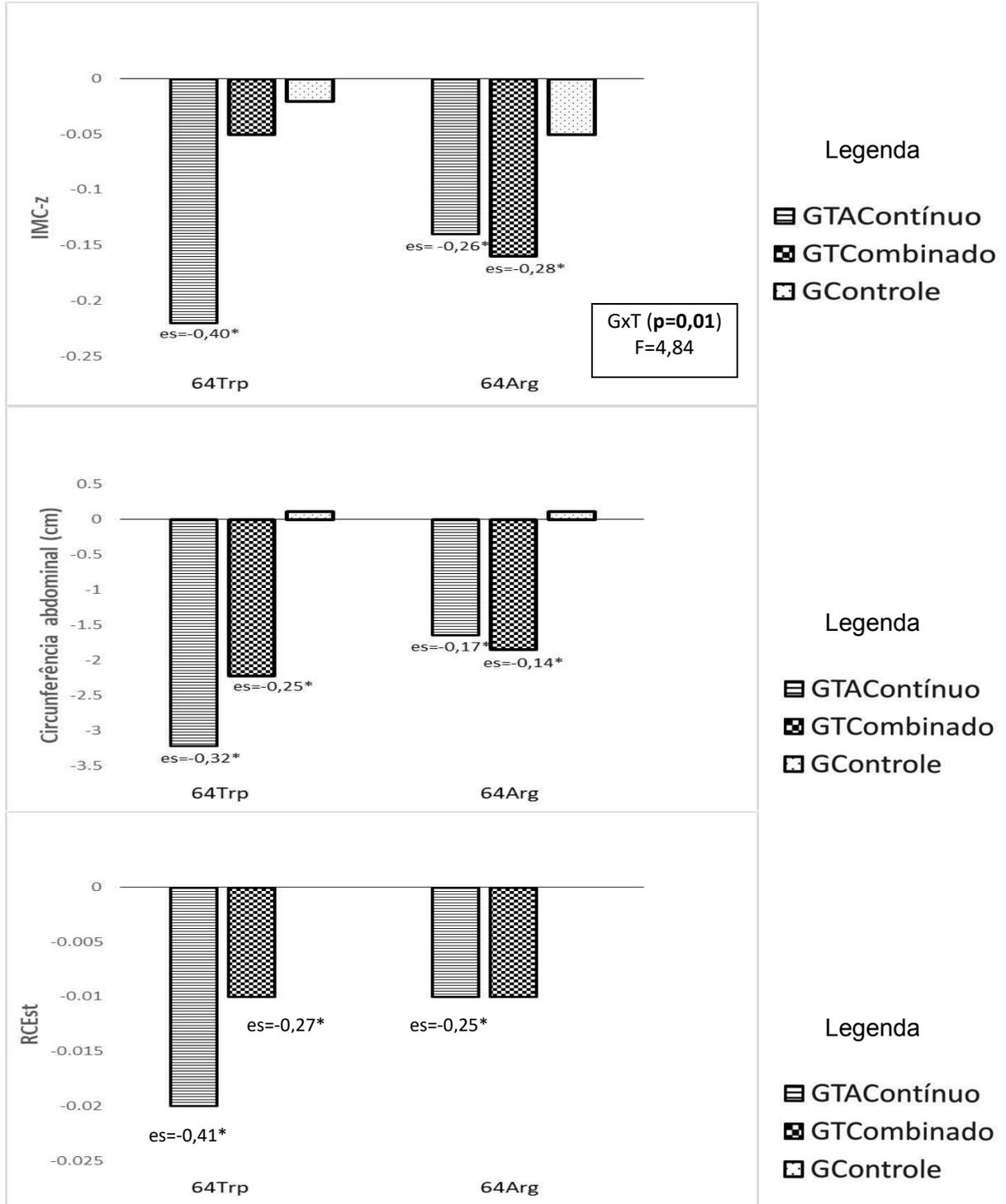
As variáveis que apresentaram interação grupoxtempo e efeito tempo após 12 semanas estão expostas nos gráficos abaixo, por meio do Δ e *effect size*. Entre os não portadores do polimorfismo (alelo 64Trp), observaram-se maiores reduções de IMC-z, CA e RCEst (GTAContínuo > GCombinado e GControle). Contudo, entre os portadores do polimorfismo (alelo 64Arg) houve maiores reduções de IMC-z e CA no GCombinado em comparação ao GTAContínuo e GControle (GRAFICO 5.1).

Entre os adolescentes não portadores do polimorfismo (alelo 64Trp) observaram-se maiores reduções de MG, %MG e INS no GTCombinado em comparação ao GTAContínuo, entretanto entre os portadores alelo 64Arg as reduções destas variáveis foram significativamente maiores no GTAContínuo (GRAFICO 5.2).

Em relação às variáveis do perfil cardiometabólico, entre os adolescentes portadores do alelo 64Trp houve redução significativa de HOMA-IR e aumento significativo de QUICKI (GTCombinado > GTAContínuo e GControle). No mesmo sentido, entre os portadores do alelo 64Arg também observou-se maior redução de HOMA-IR e aumento de QUICKI no GTCombinado em comparação ao GTAContínuo. Notou-se também aumento significativo do HDL-c (GTAContínuo > GTCombinado) tanto em portadores, quanto entre os adolescentes não portadores do polimorfismo Trp64Arg (GRÁFICO 5.3).

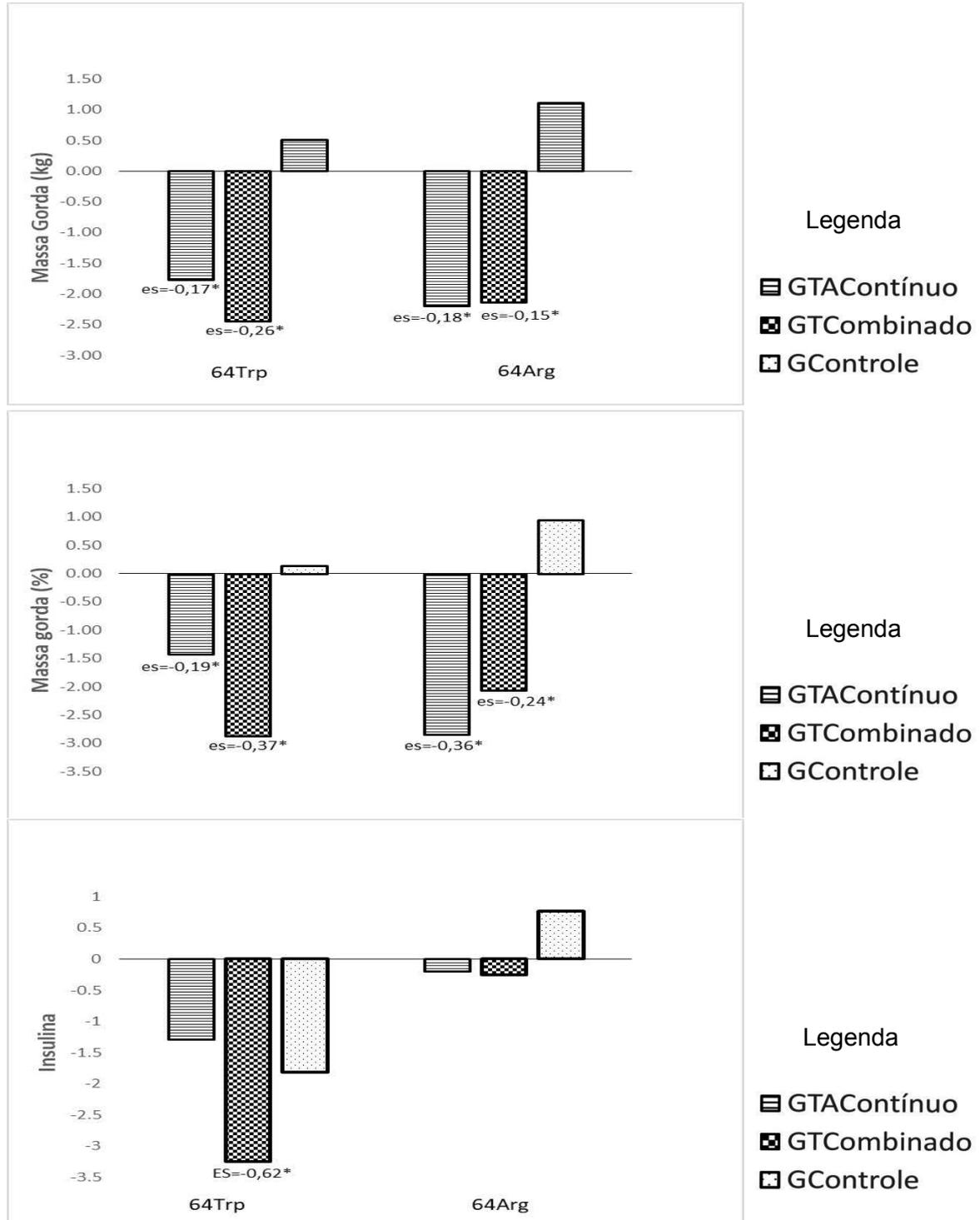
Nas variáveis relacionadas à aptidão física e FATMAX, identificou-se redução significativa de FC_{REP} entre os não portadores (GTCombinado > GTAContínuo e GControle) e portadores do polimorfismo (GTAContínuo > GTCombinado e GControle). Observou-se também, entre os portadores do alelo 64Trp, aumento significativo de VO_2max relativo à MLG no GTAContínuo em comparação ao GTCombinado e GControle. Por fim, tanto entre portadores quanto não portadores do polimorfismo, houve aumento de VO_2max absoluto (GTAContínuo > GTCombinado e Controle), e FATMAX (GTAContínuo > GTCombinado e Controle) (GRÁFICO 5.4).

GRÁFICO 5.1 – VARIACÃO (Δ) E ES DE IMC-z, CA E RCEst PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE



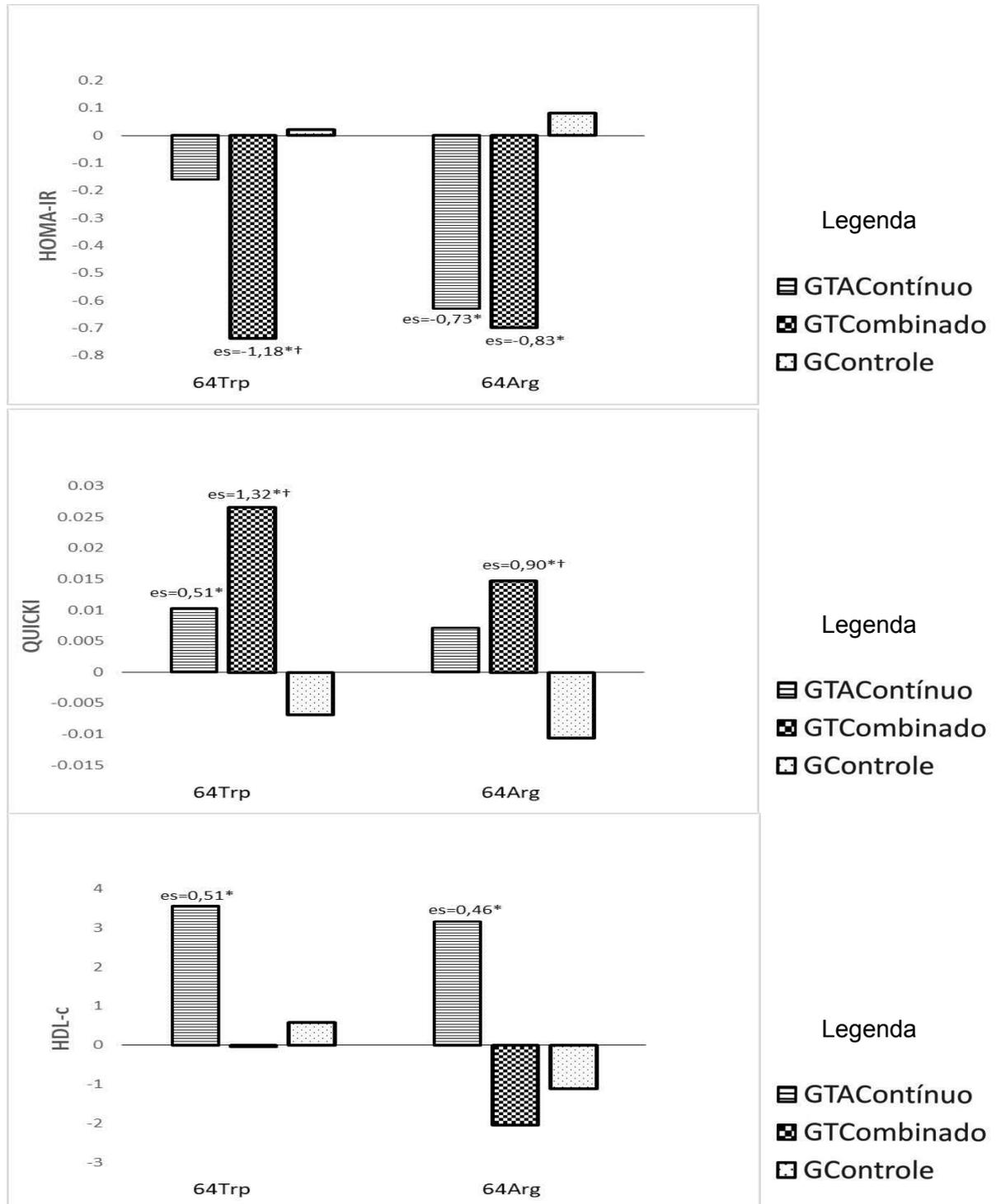
Nota: *diferença significativa pré - pós; † diferença entre os grupos de intervenção vs controle para um polimorfismo; $p \leq 0,05$.

GRÁFICO 5.2 – VARIACÃO (Δ) E *ES* DE MG, %MG E INSULINA PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE



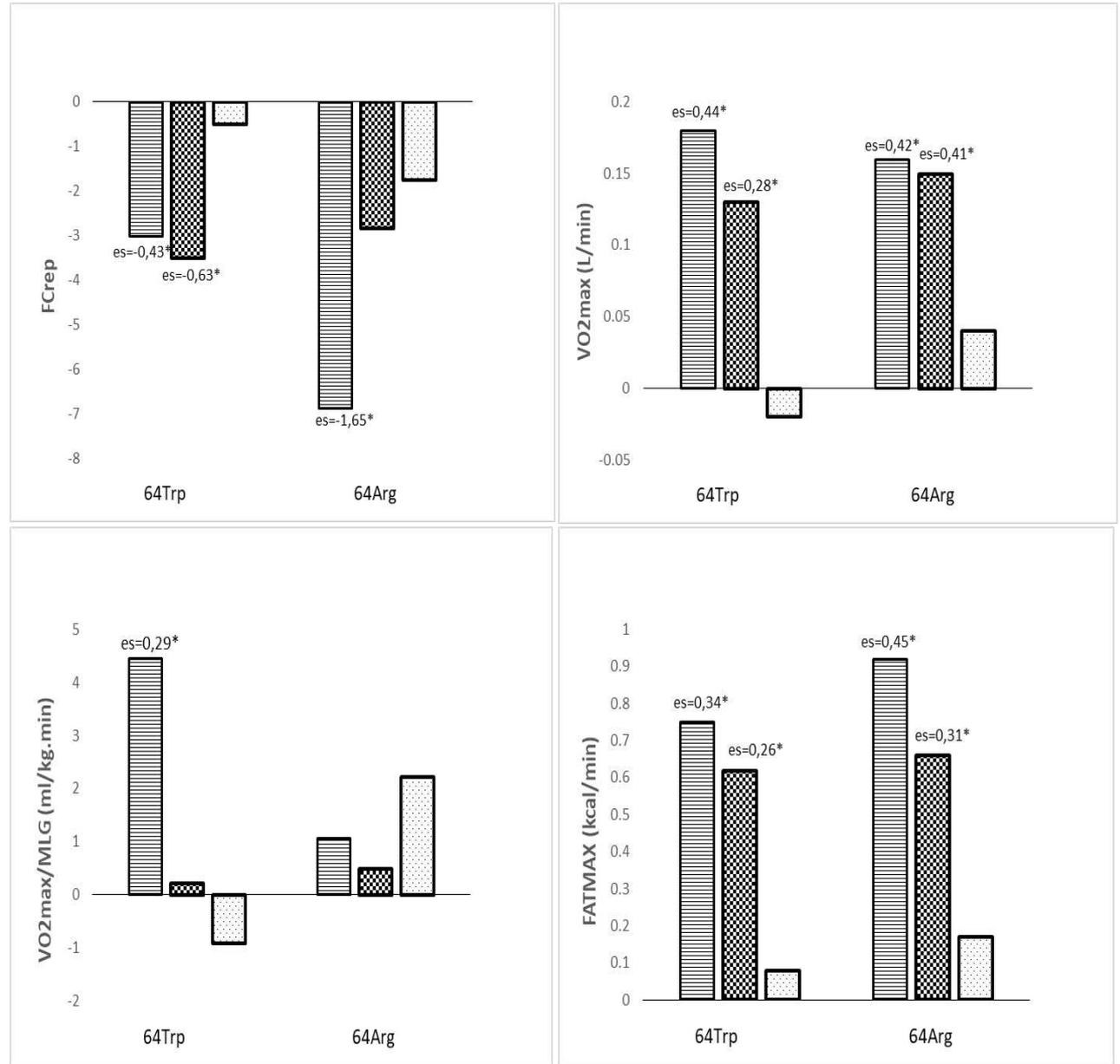
Nota: *diferença significativa pré - pós; †diferença entre os grupos de intervenção vs controle para um polimorfismo; $p < 0,05$.

GRÁFICO 5.3 – VARIACÃO (Δ) E ES DE HOMA-IR, QUICKI E HDL-c PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE



Nota: *diferença significativa pré - pós; †diferença entre os grupos de intervenção vs controle para um polimorfismo; $p < 0,05$.

GRÁFICO 5.4 – VARIACÃO (Δ) E ES DE FC_{REP}, VO₂max ABSOLUTO, VO₂max RELATIVO À MLG E FATMAX PRÉ E PÓS-INTERVENÇÃO DA AMOSTRA DIVIDIDA DE ACORDO COM A AUSÊNCIA (64Trp) OU PRESENÇA (64Arg) DO POLIMORFISMO Trp64Arg E ESTRATIFICADOS ENTRE OS GRUPOS INTERVENÇÃO E GRUPO CONTROLE



Legenda

- ▨ GTAContínuo
- ▩ GTCombinado
- ▤ GControle

Nota: *diferença significativa pré - pós; †diferença entre os grupos de intervenção vs controle para um polimorfismo; p<0,05.

5.5 DISCUSSÃO

No presente trabalho o objetivo foi avaliar o efeito da interação do polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3* e dois diferentes treinamentos com exercícios físicos sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso. Após 12 semanas, apenas o IMC-z apresentou interação grupo x tempo, com redução significativa entre portadores do alelo 64Trp do GTAContínuo em comparação ao GTCombinado e GControle. A interação do gene, atividade física e obesidade foi sugerida para o polimorfismo Trp64Arg em estudos que mostraram que o alelo 64Trp é protetor contra a obesidade (CORELLA *et al.* 2001; UKKOLA, TREMBLAY & BOUCHARD, 2000; WIDEN *et al.* 1995; CLEMENT *et al.* 1995). Nossos resultados reforçam o efeito protetor do alelo 64Trp e sugerem que o TAContínuo pode ser fator de interação para a perda de peso em adolescentes.

Neste sentido, estudo desenvolvido com 183 adultos saudáveis com sobrepeso e obesidade (91 mulheres, 82 homens), com idades entre 18–50 anos, buscou investigar o efeito do polimorfismo Trp64Arg nas mudanças no peso e composição corporal durante um programa de perda de peso com exercícios físicos e dieta hipocalórica controlada (SZENDREI *et al.*, 2016). Os resultados indicaram que para os portadores do alelo Arg64, o exercício supervisionado ajudou a perder mais massa gorda, compensando o efeito do alelo. Além disso, BEA *et al.* (2010) relataram que adultos sedentários portadores do alelo 64Arg ganharam uma porcentagem maior de gordura corporal em comparação aos não portadores. Nenhuma diferença foi encontrada na resposta à perda de peso entre portadores e não portadores do alelo 64Arg em peso corporal e gordura corporal, mas a perda de tecido adiposo visceral foi 43% menor nos portadores do alelo 64Arg (TCHERNOF *et al.* 2000).

Ao contrário, Phares *et al.* (2004) indicaram que portadores do alelo 64Arg têm perda duas vezes maior de porcentagem de gordura corporal. Embora não tenha havido interação grupo tempo, ambos os protocolos promoveram reduções de composição corporal, nos grupos GTAContínuo e GCombinado, independente da presença ou ausência do polimorfismo. A redução de peso em portadores do alelo 64Arg do gene *ADRB3* pode ser menor do que em indivíduos sem o polimorfismo (alelo 64Trp), o que reforça a necessidade de avaliação genética para possibilitar

abordagens multidisciplinares diferenciadas (SZENDREI *et al.*, 2016). No entanto, são poucos estudos analisaram interação entre programa de exercícios físicos e os polimorfismo Trp64Arg, a fim de compreender o contexto genético e biológico da obesidade (MILANO-GAI *et al.*, 2018; SZENDREI *et al.*, 2016). Sabe-se que o receptor β 3-adrenérgico (*ADRB3*), que é expresso principalmente em tecido adiposo, estimula a mobilização de lípidos a partir do tecido adiposo branco e aumenta a termogênese no tecido adiposo marrom (MASUO, RAKUGI & OGIHARA, 2010). Embora seja um processo fisiológico complexo, a variante genética do gene *ADRB3* pareceu contribuir na variação dos valores de FATMAX em resposta à atividade física, bem como pode contribuir para menor capacidade de resposta à perda de peso (MILANO-GAI *et al.*, 2018; SZENDREI *et al.*, 2016; CORELLA *et al.*, 2001).

O efeito antidiabético atribuído ao receptor *ADRB3* é baseado em estudos que usaram o agonista do receptor *ADRB3* em ratos diabéticos, que mostraram redução na resistência à insulina (ARBEENY *et al.*, 1995), contudo os resultados em humanos são controversos. Em adultos, Luis *et al.* (2007) concluíram que após um programa de intervenção com caminhadas e orientação nutricional, as taxas de glicose e HOMA-IR foram reduzidas apenas no grupo portador do alelo 64Trp, embora os valores de LDL-C, HDL-C, TG e insulina tenham sido semelhantes entre os genótipos. Entretanto, resultados em crianças e adolescentes apresentaram resultados diferentes.

Em pesquisa realizada com crianças alemãs, os valores de HOMA-IR foram semelhantes entre os grupos, independente do polimorfismo Trp64Arg (BEA *et al.*, 2010), no entanto, em crianças húngaras (ERHARDT *et al.*, 2005), japonesas (OGURI, TACHI & MATSUOKA, 2013) e brasileiras (MILANO-GAI *et al.*, 2018) os valores de HOMA-IR foram maiores nos portadores do alelo Arg64 em comparação aos portadores do alelo 64Trp. Em adolescentes com excesso de peso, Milano-Gai *et al.* (2018) conduziram pesquisa com 92 adolescentes com excesso de peso, de ambos os sexos, buscou investigar a resposta dos portadores do alelo 64Arg do gene *ADRB3* nas variáveis antropométricas, cardiorrespiratórias e metabólicas, e, após a intervenção de 12 semanas de um programa de treinamento e orientação nutricional, os adolescentes apresentam alterações na composição corporal e aptidão física, independente da presença do alelo 64Arg. Contudo, observaram-se maiores reduções em resistência à insulina em portadores do alelo 64Arg. Nossos

resultados foram similares a estes achados em relação às alterações na composição corporal e aptidão física, contudo observaram-se maiores reduções de HOMA-IR e aumento de QUICKI entre os portadores do 64Trp GTCombinado em comparação ao GTAContínuo e GControle, embora não tenha sido observada interação do grupo x tempo.

As evidências sugerem que o exercício físico regular pode melhorar as consequências negativas de inatividade física via alterações epigenéticas em diferentes tecidos, como adiposo, músculo esquelético e células sanguíneas (BARRÓN-CABRERA *et al.*, 2019; GRAZIOLI *et al.*, 2017). Após 12 semanas, ambos os genótipos do polimorfismo Trp64Arg apresentaram aumento significativo de HDL-c, VO₂max e FATMAX, embora os valores do GTAContínuo tenham sido mais significativos. Além disso, os adolescentes portadores do alelo 64Arg apresentaram maiores médias CT, LDL-c e FC_{REP} em comparação aos não portadores do polimorfismo (alelo 64Trp). As modificações epigenéticas resultantes de intervenções de exercícios de *endurance* parece interagir com biomarcadores relacionados à regeneração muscular, biossíntese mitocondrial, regulação de energia e vias de sinalização de cálcio (BARRÓN-CABRERA *et al.*, 2019).

Sabe-se que os efeitos do receptor adrenérgico β 3 exercem influência em vários em tecidos do corpo humano, em especial no tecido adiposo e no coração, ao estimular a lipólise e a termogênese, bem como ao regular a angiogênese e vasorrelaxamento no microvasculatura coronária, o que pode ter efeito inotrópico negativo (ROZEC & GAUTIER, 2006; KITAMURA *et al.*, 2000). Desta maneira, o polimorfismo Trp64Arg tem sido associado à redução da atividade da adenilil ciclase, o que poderia favorecer a contratilidade miocárdica e estimular o inotropismo cardíaco (SANTIAGO *et al.*, 2011). Entretanto, nossos resultados não apontaram influência do alelo 64Arg no efeito positivo sobre o desempenho de exercícios aeróbios e FATMAX.

Entretanto, estudos em japoneses adultos eutróficos relataram que o polimorfismo *Trp64Arg* foi associado à redução da oxidação máxima de gorduras, tanto em repouso e quanto durante o exercício aeróbio (MORITA, TANIGUCHI & SAKAUE; 2009). Ainda, nesse sentido, pesquisa realizada *in vitro* com adipócitos humanos sugeriu atividade lipolítica reduzida em indivíduos homozigotos portadores do alelo Arg64 (SAKANE *et al.*, 2007), bem como Jesus *et al.* (2018) apontaram relação entre o alelo Arg64 e menores taxas de FATMAX. Além disso, pesquisa

realizada em ratos comprovou que portadores do alelo *Arg64* reduziram a quantidade de cAMP em resposta a catecolaminas, quando comparados com a presença do alelo 64Trp (KIMURA *et al.*, 2000). O mesmo efeito também foi observado em outras células (células de ovário em *hamsters* e células renais embrionárias humanas) (VITA *et al.*, 1993), sugerindo que a lipólise pode estar diminuída na presença da variante *Arg64* nos receptores β 3 comparado ao receptor sem a alteração. Ainda nesse sentido, tal alteração genética pode refletir em um perfil metabólico menos favorável ao associar-se com a termogênese do tecido adiposo marrom, ao peso corporal e ao início precoce da DM2 em algumas populações (ERHARDT *et al.*, 2005; SAKANE *et al.*, 2015).

No início do presente estudo, os portadores do alelo 64Arg apresentaram maiores médias CT, LDL-c e FC_{REP} em comparação aos não portadores do polimorfismo. Neste sentido, pesquisa realizada com crianças japonesas obesas apontaram relação entre a presença do alelo *Arg64* e IMC alto, perfil lipídico alterado e glicemia elevada (ARASHIRO *et al.*, 2003), contudo estudo conduzido por Aradillas-García *et al.* (2017) com 1.046 crianças mexicanas, obesas e não obesas com idade escolar (6 a 12 anos), não encontrou associação entre o polimorfismo Trp63Arg e parâmetros relacionadas à obesidade. Ainda, em adultos italianos e não obesos, não foi encontrada influência do alelo *Arg64* sobre os níveis lipídicos, no entanto, tal alelo parece influenciar na adiposidade abdominal (STRAZULLO *et al.*, 2001), contudo em adultos mexicanos o alelo 64Arg foi associado a maiores concentrações de HOMA-IR e níveis de insulina, o que sugere o polimorfismo Trp64Arg a maior suscetibilidade para o desenvolvimento de DM2 (BURGUETE-GARCÍA *et al.*, 2014).

No presente estudo, os portadores alelo 64Trp apresentaram redução significativa de insulina no GTCombinado, embora os genótipos apresentassem resultados semelhantes no início do estudo. Pesquisa em crianças húngaras de variados estados nutricionais não encontrou influência da presença do alelo *Arg64* nas concentrações de TG, CT, HDL-c e glicemia, porém os autores observaram maiores valores de massa corporal, massa gorda e insulina em jejum, quando comparados aos não portadores do alelo (PODOLSKY *et al.*, 2007). Em outro estudo, indivíduos homozigotos *Arg64Arg* apresentaram secreção de insulina significativamente menor e níveis de glicose em jejum superiores, quando

comparados com homozigotos *Trp64Trp* com excesso de peso (SAKANE *et al.*, 2015).

O alelo *Arg64* é encontrado em diferentes frequências entre as etnias estudadas e no presente estudo a frequência encontrada foi de 16,46% em adolescentes com excesso de peso. Pesquisas em outras populações relataram 5,77% das crianças obesas húngaras (SAKANE *et al.*, 2015), 8% em euro-norte Americanos (TAKEUCHI *et al.*, 2012) e em 11% em adultos brasileiros com diferentes estados nutricionais (MATTEVI, ZEMBRZUSKI & HUTZ, 2006).

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, o número de adolescentes impossibilitou a realização de um trabalho específico por gênero nas análises, e, portanto, a generalização dos resultados obtidos deve ser utilizada com cautela, entretanto a maioria dos participantes estavam na fase pós-púbere (mínimo 93%), e, diferenças morfológicas e biológicas entre os sexos são mais leves do que na puberdade (MALINA & BOUCHARD, 2002). Segundo, não houve controle nutricional pormenorizado dos adolescentes, embora orientações sobre educação alimentar com profissional experiente tenha sido conduzida, de maneira individual e coletiva. Além disso, nenhuma diferença foi encontrada nas proporções entre os grupos para as variáveis sexo e o estágio de Tanner nos grupos divididos pela presença ou ausência do alelo 64Arg.

Por outro lado, os resultados deste estudo podem ser comparados aos estudos realizados em adultos, embora a limitação do tempo de exposição ambiental em indivíduos com predisposição genética deva ser considerada, visto que pode afetar as respostas à terapia com exercícios físicos (ARAUJO *et al.*, 2017). Além disso, outros aspectos fortalecem nossos achados, como a inclusão apenas de adolescentes com o estado nutricional de excesso de peso, aplicação de critérios de inclusão e exclusão rigorosos e a utilização do protocolo de *Lusk* na avaliação da oxidação máxima de gorduras, o qual apresenta boa concordância com técnicas invasivas como canulação arterial e biópsias musculares, além do fácil acesso e aplicabilidade pelos profissionais da área da saúde (ROMIJN *et al.*, 1993).

5.6 CONCLUSÕES

Na presente pesquisa, os protocolos de intervenção proporcionaram resultados semelhantes sobre as variáveis cardiometabólicas e FATMAX,

independente do polimorfismo Trp64Arg. A **hipótese** do presente estudo previa que adolescentes portadores do alelo 64Arg apresentariam menores efeitos nas taxas de oxidação máxima de gorduras e nos parâmetros de perfil cardiometabólico após a intervenção dos protocolos de treinamento com exercício aeróbio contínuo e combinado **foi parcialmente aceita**, pois adolescentes portadores do alelo 64Arg apresentaram maiores médias CT, LDL-c e FC_{REP} em comparação aos portadores do alelo 64Trp. Após 12 semanas, apenas o IMC-z apresentou interação grupo x tempo, com redução significativa entre portadores do alelo 64Trp do GTAContínuo em comparação ao GTCombinado e GControle. Embora não tenha havido interação grupo tempo, ambos os protocolos promoveram reduções de IMC-z, CA, MG, %MG, nos grupos GTAContínuo e GCombinado, independente da presença ou ausência do polimorfismo. Notaram-se também aumento do HDL-c, VO₂max e FATMAX (GTAContínuo > GTCombinado), bem como diminuição de HOMA-IR e aumento de QUICKI (GTCombinado > GTAContínuo) em ambos os genótipos. Além disso, no GTCombinado, os portadores alelo 64Trp apresentaram redução significativa de insulina.

Embora os resultados apresentados sejam limitados, deve ser levado em consideração o efeito de variantes genéticas nos traços complexos em tais processos fisiológicos, que podem ser atribuídos à heterogeneidade étnica do *background* genético. Portanto, mais estudos são necessários para esclarecer os papéis de diferentes protocolos de exercícios na prevenção do excesso de peso e sua possível interação com o polimorfismo genético Trp64Arg do gene *ADRB3*.

5.7 REFERÊNCIAS

ARADILLAS-GARCÍA, C.; CRUZ, M.; PÉREZ-LUQUE, E.; GARAY-SEVILLA, M.E.; MALACARA, J.M.; ADUNA, R.; PERALTA, J.; *et al.* Obesity is associated with the Arg389Gly *ADRB1* but not with the Trp64Arg *ADRB3* polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. **J Biomed Res**, v. 31, n. 1, p. 40-46, 2017.

ARASHIRO, R.; KATSUREN, K.; FUKUYAMA, S.; OHTA, T. Effect of Trp64Arg mutation of the beta3- adrenergic receptor gene and C161T substitution of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene on obesity in Japanese children. **Pediatrics International**, v. 45, n. 2, p. 135-141, 2003.

ARAÚJO, J.; SEVERO, M.; BARROS, H.; RAMOS, E. Duration and degree of adiposity: effect on cardiovascular risk factors at early adulthood. **Int J Obes**, v. 41, p. 1526-30, 2017.

ARBEENY, C.M.; MEYERS, D.S.; HILLYER, D.E.; BERGQUIST, K.E. Metabolic alterations associated with the antidiabetic effect of beta 3-adrenergic receptor agonists in obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 268, p. E678-84, 1995.

BARRÓN-CABRERA, E.; RAMOS-LOPEZ, O.; GONZÁLEZ-BECERRA, K.; RIEZU-BOJ, J. I.; MILAGRO, F. I.; *et al.* Epigenetic modifications as outcomes of exercise interventions related to specific metabolic alterations: A systematic review. **Lifestyle Genomics**, v. 12, p. 25-44, 2019.

BEA, W.J.; LOHMAN, T.G.; CUSSLER, E.C.; GOING, S.B.; THOMPSON, P.A. Lifestyle modifies the relationship between body composition and adrenergic receptor genetic polymorphisms, *ADRB2*, *ADRB3* and *ADRA2B*: A secondary analysis of a randomized controlled trial of physical activity among postmenopausal women. **Behavior Genetics**, v. 40, n. 5, p. 649-659, 2010.

BURGUETE-GARCÍA, A.I.; MARTÍNEZ-NAVA, G.A.; VALLADARES-SALGADO, A.; BERMÚDEZ, V.H.; ESTRADA-VELASCO, B.; *et al.* Association of $\beta 1$ and $\beta 3$ adrenergic receptors gene polymorphisms with insulin resistance and high lipid profiles related to type 2 diabetes and metabolic syndrome. **Nutr Hosp**, v. 29, n. 6, p. 1327-1334, 2014.

CLÉMENT, K.; VAISSE, C.; MANNING, B.S.J.; BASDEVANT, A.; GUY-GRAND, A.; RUIZ, J.; *et al.* Genetic variation in the $\beta 3$ -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 4, p. 333-352, 1995.

CLÉMENT, K.; RUIZ, J.; CASSARD-DOULCIER, A.M.; BOUILLAUD, F.; RICQUIER, D.; BASDEVANT, A.; *et al.* Additive effect of A \rightarrow G(-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity, **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 20, n. 12, p. 1062-1066, 1996.

COHEN, J. Statistical Power Analysis. **Curr Dir Psychol Sci**, v. 1, n. 3, p. 98-101, 1992. doi:10.1111/1467-8721.ep10768783.

CORELLA, D.; GUILLEÂ N.M.; PORTOLEÂ O.; SORLIÂ , J.V.; ALONSO, V.; *et al.* Gender specific associations of the Trp64Arg mutation in the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene with obesity-related phenotypes in a Mediterranean population: interaction with a common lipoprotein lipase gene variation. **Journal of Internal Medicine**, v. 250, p. 348-360, 2001.

ERHARDT, E.; CZAKO, M.; CSERNUS, K.; MOLNA´R, D.; KOSZTOLA´NYI, G. The frequency of Trp64Arg polymorphism of the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene in healthy and obese Hungarian children and its association with cardiovascular risk factors. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 59, p. 955-959, 2005.

GARVER, W.S.; NEWMAN, S.B.; GONZALES-PACHECO, D.M.; CASTILLO, J.J.; JELINEK, D.; HEIDENREICH, R.A.; *et al.* The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. **Genes & nutrition**, v. 8, n. 271-287, 2013.

GRAZIOLI, E.; DIMAURO, I.; MERCATELLI, N.; WANG, G.; PITSILADIS, Y.; LUIGI, L.D.; CAPOROSSI, D. Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. **BMC Genomics**, v. 18, (Suppl 8), n. 802, p. 112-123, 2017.

IEMITSU, M.; FUJIE, S.; MURAKAMI, H.; SANADA, K.; KAWANO, H.; *et al.* Higher cardiorespiratory fitness attenuates the risk of atherosclerosis associated with *ADRB3* Trp64Arg polymorphism. **European Journal of Applied Physiology**, v. 114, n.7, p. 1421–1428, 2014.

JESUS, I.C. Investigação de fatores associados à máxima oxidação de gorduras durante o exercício em adolescentes. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2015.

JESUS, I.C.; FURTADO-ALLE, L.; PERCEGONA, C.G.; PURIM, K.S.M.; LEITE, N. Relação entre polimorfismos genéticos, lipólise, metabolismo de lipídeos e exercícios aeróbios. **Pensar a Prática**, Goiânia, v. 19, n. 2, p. 474-489, abr./jun. 2016.

JESUS, I.C.; FURTADO-ALLE, L.; CANTALEJO-MUNHOZ, E.; SILVA, L.R.; LOPES, W.A.; TURECK, L.V.; *et al.* Trp64Arg polymorphism of the *ADRB3* gene associated with maximal fat oxidation and LDL-C levels in non-obese adolescents. **J Pediatr (Rio J)**, v. 94, n. 4, p. 425-431, 2018.

KITAMURA, T.; ONISHI, K.; DOHI, K.; OKINAKA, T.; ISAKA, N.; NAKANO, T. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation in the beating guinea pig heart. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 35, p. 786-90, 2000.

LONNQVIST, F.; KRIEF, S.; STROSBURG, A.D.; NYBERG, S.; EMORINE, L.J.; ARNER, P. Evidence for a functional β_3 -adrenoceptor in man, **British Journal of Pharmacology**, v. 110, n. 3, p. 929-936, 1993.

LUIS, D.A.; GONZALEZ, M.S.; ALLER, R.; IZAOLA, O.; CONDE, R. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients. **Eur J Case Rep Intern Med**, v. 18, p. 587-92, 2007.

MAHMOOD, T.; ARULKUMARAN, S. Worldwide epidemic of obesity. Obesity: a ticking time bomb for reproductive health. **London**, p. 1, 2012. <http://dx.doi.org/10.1136/jfprhc-2013-100804>

MALINA, R.M.; BOUCHARD, C. **Atividade física do atleta jovem: do crescimento à maturação**. São Paulo: Roca, 2002.

MASUO, K.; RAKUGI, H.; OGIHARA, T. Relationships of B2- and B3-adrenoceptor polymorphisms with obesity. **Hypertension and Metabolic Syndrome Current Hypertension Reviews**, v. 6, n. 2, p. 118-29, 2010.

MATTEVI, S.V.; ZEMBRZUSKI, V.M.; HUTZ, R. Impact of variation in *ADRB2*, *ADRB3*, and *GNB3* genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. **American Journal of Human Biology**, v. 18, p. 182-186, 2006.

MILANO-GAI G.E.; FURTADO-ALLE, L.; MOTA, J.; LAZAROTTO, L.; MILANO, G.E.; LEHTONEN, R.R.S.; *et al.* 12-Week aerobic exercise and nutritional program minimized the presence of the 64Arg allele on insulin resistance. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 31, n. 9, p. 1033-1042, 2018.

MORITA, E.; TANIGUCHI, H.; SAKAUE, M. Trp64Arg polymorphism in beta3-adrenergic receptor gene is associated with decreased fat oxidation both in resting and aerobic exercise in the Japanese male. **Experimental Diabetes Research**, p. 1-5, 2009.

NAKAMURA, M.; TANAKA, M.; ABE, S.; ITOH, K.; IMAI, K.; MASUDA, T, *et al.* Association between beta 3-adrenergic receptor polymorphism and a lower reduction in the ratio of visceral fat to subcutaneous fat area during weight loss in Japanese obese women. **Nutr Res**, v. 20, p. 25-34, 2000.

OGURI, K.; TACHI, T. MATSUOKA, T. Visceral fat accumulation and metabolic syndrome in children: the impact of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. **Acta Paediatrica**, v. 102, p. 1-7, 2013.

PHARES, D.A.; HALVERSTADT, A.A.; SHULDINER, A.R.; FERRELL, R.E.; DOUGLASS, L.W.; RYAN, A.S.; *et al.* Association Between Body Fat Response to Exercise Training and Multilocus ADR Genotypes. **Obesity Research**, v. 12, n. 5, p. 807-815, 2004.

PODOLSKY, R.H.; BARBEAU, P.; KANG, H.S.; ZHU, H.; TREIBER, F.A.; SNIEDER, H. Candidate genes and growth curves for adiposity in African- and European-American youth. **International Journal of Obesity**, v. 31, p. 1491–1499, 2007.

ROMIJN, J.A.; COYLE, E.F.; SIDOSSIS, L.S.; GASTALDELLI, A.; HOROWITZ, J.F.; ENDERT, R.R.; WOLFE, R.R. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. **Am J Physiol**, v. 265, p. E380-E391, 1993.

ROZEC, B.; GAUTHIER, C. Beta3-Adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. **Pharmacol Ther**, v. 111, p. 652-73, 2006.

SAKANE, N.; YOSHIDA, T.; UMEKAWA, T.; KONDO, M.; SAKAI, Y.; TAKAHASHI, T. Beta3-adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for VF obesity and the insulin resistance syndrome. **Diabetologia**, v. 40, p. 200-204, 2007.

SAKANE, N.; SATO, J.; TSUSHITA, K.; TSUJII, S.; KOTANI, K.; TOMINAGA, M.; *et al.* Effects of lifestyle intervention on weight and metabolic parameters in patients with impaired glucose tolerance related to beta-3 adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg(C/T): Results from the Japan Diabetes Prevention Program. **J Diabetes Investig**, p. 1-5, 2015.

SANTIAGO, C.; RUIZ, J.R.; BUXENS, A.; ARTIEDA, M.; ARTETA, D.; GONZÁLEZ-FREIRE, M.; RODRÍGUEZ-ROMO, G.; *et al.* Trp64Arg polymorphism in *ADRB3* gene is associated with elite endurance performance. **Br J Sports Med**, v. 45, p. 147-149, 2011.

STRAZULLO, P.; IACONE, R.; SIANI, A.; CAPPUCCIO, F.P.; RUSSO, O.; BARBA, G.; *et al.* Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoreceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the olivetti prospective heart study. **J Hypertension**, v. 19, p. 399-406, 2001.

SZENDREI, B.; GONZÁLEZ-LAMUÑO, D.; AMIGO, T.; WANG, G.; PITSILADIS, Y.; BENITO, P.J.; CUPEIRO, R. Influence of *ADRB2* Gln27Glu and *ADRB3* Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention. **Appl. Physiol. Nutr. Metab**, v. 41, n. 3, p. 307-314, 2016.

TAKEUCHI, S.; KATOH, T.; YAMAUCHI, T.; KURODA, Y. *ADRB3* Polymorphism associated with BMI gain in Japanese men. **Exp Diabetes Res**, v. 2012, p. 973561, 2012.

TCHERNOF, A.; STARLING, R.D.; TURNER, A.; SHULDINER, A.R.; WALSTON, J.D.; SILVER, K.; POEHLMAN, E.T. Impaired capacity to lose visceral adipose tissue during weight reduction in obese postmenopausal women with the Trp64Arg b3-adrenoreceptor gene variant. **Diabetes**, n. 49, p. 1709-1713, 2000.

THOMAS, R.J.; NELSON, J.K.; SILVERMAN, S.J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. Tradução: Ricardo Petersen. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

UKKOLA, O.; TREMBLAY, A.; BOUCHARD, C. Beta-2 adrenergic receptor variants are associated with subcutaneous fat accumulation in response to long-term overfeeding. **International Journal of Obesity**, v. 25, p. 1604-1608, 2001.

UMEKAWA, T.; YOSHIDA, T.; SAKANE, N.; KOGURE, A.; KONDO, M.; HONJYO, H. Trp64Arg mutation of β 3-adrenoreceptor gene deteriorates lipolysis induced by β 3-adrenoreceptor agonist in human omental adipocytes, **Diabetes**, v. 48, n. 1, p. 117-120, 1999.

VITA, N.; LAURENT, P.; LEFORT, S.; CHALON, P.; LELIAS, J.M.; KAGHAD, M.; *et al.* Primary structure and functional expression of mouse pituitary and human brain corticotrophin releasing factor receptors. **FEBS Lett**, v. 335, n. 1-5, 1993.

WALSTON, J.; ROSS, E.A.; SEIBERT, M.; HEATHER, H.; BROCK, B.; BLUMENTHAL, J.; POEHLMAN, E. T. Arg64 B3-adrenoreceptor variant and the components of energy expenditure. **Obesity Research**, v. 11, p. 509-511, 2003.

WIDEN, E.; LEHTO, M.; KANNINEN, T.; WALSTON, J.; SHULDINER, A. R.; GROOP, L. C. Association of a polymorphism in the b3-adrenergicreceptor-gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. **The New England Journal of Medicine**, v. 333, p. 348-351, 1995.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os benefícios da prática da atividade física regular são bastante conhecidos, no entanto, há avanços científicos sobre a genômica na busca de informações sobre possíveis interações entre variações genéticas e fatores de estilo de vida, com objetivo em desenvolver novas estratégias para a melhora da saúde, desempenho e o bem-estar da população. Desta maneira, o direcionamento mais preciso das intervenções com exercícios físicos poderá proporcionar resultados mais eficazes nos parâmetros de saúde, promoverá maior adesão e estimulará prazer ao exercício, ao mesmo tempo que poderá reduzir os riscos de obesidade e mortalidade.

A tese desenvolvida em três estudos integrados teve o objetivo geral de analisar o efeito de dois treinamentos físicos (TAContínuo *versus* TCombinado) sobre a oxidação máxima de gorduras e o perfil cardiometabólico em adolescentes com excesso de peso, bem como investigar a influência de polimorfismos genéticos nos genes *ADRB2/ADRB3*. No estudo 1, observou-se que após 12 semanas o TAContínuo foi mais eficiente no acréscimo da oxidação máxima de gorduras e o TCombinado proporcionou diminuição mais efetiva de massa gorda e aumento da sensibilidade insulínica em adolescentes com excesso de peso, de ambos os sexos.

No estudo 2, os resultados sugeriram que, após 12 semanas de intervenção, os portadores do alelo 27Gln se beneficiaram com a redução de IMC-z, CA, e RCEst em ambos os protocolos. Além disso, houve aumento de HDL-c e $VO_2\text{max}$ absoluto no GTAContínuo e nos participantes do GTCombinado a redução de massa gorda e FC_{MAX} , bem como aumento de massa livre de gordura, sensibilidade insulínica e $VO_2\text{max}$ relativo à MLG. Contudo, entre os portadores do alelo 27Glu do GTCombinado observou-se maior redução de HOMA-IR e zona de FATMAX, assim como o aumento de FATMAX. No GControle, identificou-se aumento prejudicial de PAD entre os portadores do alelo 27Glu.

Por fim, no estudo 3, ambos os protocolos de treinamento promoveram reduções de composição corporal, melhora de parâmetros cardiometabólicos e oxidação máxima de gorduras, independentemente da presença ou ausência do polimorfismo Trp64Arg do gene *ADRB3*. Porém, apenas os portadores do alelo 64Trp apresentaram redução significativa IMC-z no GTAContínuo, em comparação ao GTCombinado e GControle.

Portanto, os resultados obtidos reforçam a importância das recomendações para a prática regular de exercícios físicos e sugerem que mais pesquisas são necessárias para melhor esclarecer as possíveis interações entre diferentes protocolos de intervenção e os polimorfismos Gln27Glu do gene *ADRB2* e Trp64Arg do gene *ADRB3* na promoção de saúde e combate ao excesso de peso. Estudos futuros devem levar em consideração a inclusão de sujeitos com outras comorbidades relacionadas à obesidade e inatividade física, novos genes candidatos de estudos de associação do genoma (com a previsão de interações gene-gene) e possibilidade de outros projetos com colaborações multicêntricas para obter um grande número de participantes para garantir poder amostral maior.

A aplicação prática do presente trabalho sugere que a influência dos polimorfismos em genes candidatos deve ser examinada com cautela, para apoiar o tratamento individualizado com base no histórico genético. Entretanto, nossos achados podem auxiliar na prescrição de exercícios como terapêutica para crianças e adolescentes com excesso de peso, na presença ou ausência de polimorfismos genéticos nos genes *ADRB2* e *ADRB3*. Provavelmente, os avanços científicos identificarão outros testes de genes que possam projetar protocolos personalizados de abordagens multidisciplinares variadas na população infanto-juvenil. Destaca-se a importância de pesquisas que analisem as possíveis influências dos polimorfismos na condução de diferentes treinamentos, a fim de proporcionar aumento dos efeitos protetores do exercício de forma individualizada, conforme o perfil genético, assim como potencializar a prevenção e redução dos efeitos deletérios decorrentes do excesso de peso.

REFERÊNCIAS GERAIS

ACHTEN, J.M.; GLEESON, M.; JEUKENDRUP, A.E. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. **Med. Sci. Sports Exerc**, v. 34, p. 92-97, 2002.

AL-DAGHRI, N.M.; AL-ATTAS, O.S.; ALOKAIL, M.; ALKHARFY, K.; WANI, K.; AMER, O. E.; *et al.* Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents?: Association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation. **Pediatric research**, v. 75, n. 3, p. 459-63, 2014.

ALBERGA, A.S.; SIGAL, R.J.; KENNY, G.P.A Review of resistance exercise training in obese adolescents. **The Physician and Sports Medicine**, v. 39, n. 2, p. 50-63, 2011.

AMARO-GAHETE, F.J.; SANCHEZ-DELGADO, G.; JURADO-FASOLI, L.; DE-LA-O, A.; CASTILLO, M. J.; *et al.* Assessment of maximal fat oxidation during exercise: A systematic review. **Scand J Med Sci Sports**, v. 29, p. 910-921, 2019.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 12, p.2145-2156, 2009.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM'S Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Philadelphia: Wolters Kluwer; 10th Ed, 2018.

ANDRADE, J.P.; NOBRE, F. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol** [Internet]. [acesso em 2020 out 25]; v. 95, 1supl 1, p. 1-51. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf

ARADILLAS-GARCÍA, C.; CRUZ, M.; PÉREZ-LUQUE, E.; GARAY-SEVILLA, M.E.; MALACARA, J.M.; ADUNA, R.; PERALTA, J.; *et al.* Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. **J Biomed Res**, v. 31, n. 1, p. 40-46, 2017.

ARASHIRO, R.; KATSUREN, K.; FUKUYAMA, S.; OHTA, T. Effect of Trp64Arg mutation of the beta3- adrenergic receptor gene and C161T substitution of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene on obesity in Japanese children. **Pediatrics International**, v. 45, n. 2, p. 135-141, 2003.

ARAÚJO, J.; SEVERO, M.; BARROS, H.; RAMOS, E. Duration and degree of adiposity: effect on cardiovascular risk factors at early adulthood. **Int J Obes**, v. 41, p. 1526-30, 2017.

ARBEENY, C.M.; MEYERS, D.S.; HILLYER, D.E.; BERGQUIST, K.E. Metabolic alterations associated with the antidiabetic effect of beta 3-adrenergic receptor agonists in obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 268, p. E678-84, 1995.

ARNER, P.; HOFFSTEDT, J. Adrenoceptor genes in human obesity. **Journal of Internal Medicine**, v. 245, n. 6, p. 667-672, 1999.

ARNER, P. Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity. **Annals of Medicine**, v. 33, n. 8, p. 542-546, 2001.

ASTRUP, A.; GØTZSCHE, P.C.; WERKEN, K.V.; RANNERIES, C.; TOUBRO, S.; *et al.* Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, p. 1117–22, 1999.

ASTRUP, A.; DYERBERG, J.; ELWOOD, P.; HERMANSEN, K.; HU, F.B.; JAKOBSEN, M.U.; *et al.* The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010?, **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, n. 4, p 684-688, 2011.

ATALA M.M.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores b-adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 4, p. 258-64, 2007.

ATLANTIS, E.; BARNES, E.H.; SINGH, M.A.F. Efficacy of exercise for treating overweight in children and adolescents: A Systematic Review. **International journal of obesity**, v. 30, n. 7, p. 1027–1040, 2006.

AUCOUTURIER, J.; RANCE, M.; MEYER, M.; ISACCO, L.; THIVEL, D.; FELLMANN, N. Determination of the maximal fat oxidation point in obese children and adolescents: Validity of methods to assess maximal aerobic power. **European Journal of Applied Physiology**, v. 105, p. 325-33, 2009.

BADIS, G.; BERGER, M.F.; PHILIPPAKIS, A.A.; TALUKDER, S.; GEHRKE, A.R.; JAEGER, S.A.; *et al.* Diversity and complexity in dna recognition by transcription factors. **Science**, v. 324, n. 5935, p. 1720-1723, 2009.

BARANOWSKI, T.; MOTIL, K.J.; MORENO, J.P. Multi-etiological perspective on child obesity prevention. **Current Nutrition Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2019. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-0256-3>.

BARBOSA, I.A.; LOPES, J.R.; CAMARGO FILHO, M.C.O.; DANGELO, M.F.S.V.; PINHO, L.; *et al.* Prevalência e fatores associados ao excesso de peso corporal em adolescentes. **Acta Paul Enferm**, v. 32, n. 5, p. 485-92, 2019.

BARRÓN-CABRERA, E.; RAMOS-LOPEZ, O.; GONZÁLEZ-BECERRA, K.; RIEZU-BOJ, J. I.; MILAGRO, F. I.; *et al.* Epigenetic modifications as outcomes of exercise interventions related to specific metabolic alterations: A systematic review. **Lifestyle Genomics**, v. 12, p. 25-44, 2019.

BARROSO, T.A.; MARINS, L.B.; ALVES, R.; GONÇALVES, A.C.S.; BARROSO, S.G.; ROCHA, G. S. Associação entre a obesidade central e a incidência de doenças e fatores de risco cardiovascular. **Int J Cardiovasc Sci**, v. 30, n. 5, p. 416-24, 2017.

BASTIEN, M.; POIRIER, P.; LEMIEUX, I.; DESPRÉS, J. P. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 56, n.

4, p. 369-381, 2014. BORG, G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. Champaign, IL: **Human Kinetics**; 1998.

BATISTA, M.B.; VALENTE-DOS-SANTOS, J.; DUARTE, J. P.; SOUSA-E-SILVA, P.; COELHO-E-SILVA, M.J.; WERNECK, A.O.; *et al.* Independent and combined effects of weight status and maturation on aerobic fitness in adolescent school-aged males. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 34, p. 2663-2671, 2020.

BEA, W.J.; LOHMAN, T.G.; CUSSLER, E.C.; GOING, S.B.; THOMPSON, P.A. Lifestyle modifies the relationship between body composition and adrenergic receptor genetic polymorphisms, *ADRB2*, *ADRB3* and *ADRA2B*: A secondary analysis of a randomized controlled trial of physical activity among postmenopausal women. **Behavior Genetics**, v. 40, n. 5, p. 649-659, 2010.

BEN OUNIS, O.; ELLOUMI, M.; BEN CHIEKH, I.; ZBIDI, A.; AMRI, M.; LAC, G.; TABKA, Z. Effects of two-month physical-endurance and diet-restriction programmes on lipid profiles and insulin resistance in obese adolescent boys. **Diabetes & Metabolism**, v. 34, n. 6, p. 595-600, 2008.

BEN OUNIS, O.; ELLOUMI, M.; LAC, G.; MAKNI, E.; VAN PRAAGH, E.; ZOUHAL, H. Two-month effects of individualized exercise training with or without caloric restriction on plasma adipocytokine levels in obese female adolescents. **Ann Endocrinol**, v. 70, p. 235-41, 2009.

BENEDET, J.; ASSIS, M.A.A.; CALVO, M.C.M.; ANDRADE, D.F. Excesso de peso em adolescentes: explorando potenciais fatores de risco. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 31, n. 2, p. 172-181, 2013.

BENELI, L.M.; PIAGENTINI, F.A.A. Treinamento de força como opção de aplicação na área da educação física escolar para crianças e adolescentes. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 16, n. 3, p. 117-131, 2012.

BENSON, A.C.; TORODE, M.E.; SINGH, F. Effects of resistance training on metabolic fitness in children and adolescents: a systematic review. **Obesity reviews**, v. 9, n. 1, p.43-66, 2008.

BENYAMIN, B.; MIDDELBERG, R.P.; LIND, P. A.; VALLE, A.M.; GORDON, S.; NYHOLT, D. R., *et al.* GWAS of butyrylcholinesterase activity identifies four novel loci, independent effects within BCHE and secondary associations with metabolic risk factors. **Hum Mol Genet**, v. 20, n. 22, p. 4504-14, 2011.

BERGMAN, B.C.; BUTTERFIELD, G.E.; WOLFEL, E.E.; CASAZZA, G.A.; LOPASCHUK, G.D.; BROOKS, G.A. Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, v. 276, p. E106-E117, 1999.

BHARATH, L.P.; CHOI, W.W.; CHO, J.M.; SKOBODZINSKI, A.A.; WONG, A.; *et al.* Combined resistance and aerobic exercise training reduces insulin resistance and central adiposity in adolescent girls who are obese: randomized clinical trial. **European Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 8, p. 1653-1660, 2018.

BIESMA, R.; HANSON, M. Childhood Obesity. **Pediatric Surgery**, p. 529-539, 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43588-5>

BITEW, Z.W.; ALEMU, A.; AYELE, E.G.; TENAW, Z.; ALEBEL, A.; WORKU, T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. **Diabetol Metab Syndr**, v. 12, n. 93, p. 1-23, 2020.

BLAAK, E.E.; VANBAAK, M.A.; KEMERINK, G.J.; PAKBIERS, M.T.W.; HEIDENDAL, G.A.K.; SARIS, W.H.M. Beta-adrenergic stimulation of skeletal muscle metabolism in relation to weight reduction in obese men. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, v. 267, p. E316-E322, 1994.

BLAAK, E.E.; WOLFFENBUTTEL, B.H.; SARIS, W.H.; PELSERS, M.M.; WAGENMAKERS, A.J. Weight reduction and the im-paired plasma-derived free fatty acid oxidation in type 2 diabetic subjects. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, p. 1638-1644, 2001.

BLOCH, K.V.; KLEIN, C.H.; SZKLO, M.; KUSCHNIR, M.C.C.; ABREU, G.A.; BARUFALDI, L.A. *et al.* ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. **Rev Saúde Pública**, v. 50, n. 1, p. 1s-13s, 2016.

BOGDANIS, G.C.; VANGELAKOUDI, A.; MARIDAKI, M. Peak fat oxidation rate during walking in sedentary overweight men and women. **J Sports Sci Med**, v. 7, n. 4, p. 525-531, 2008.

BOREHAM, C.; RIDDOCH, C. The physical activity, fitness and health of children. **Journal of Sports Sciences**, v. 19, p. 915-929, 2001

BORG, G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. Champaign, IL: **Human Kinetics**; 1998.

BÖRNHORST, C.; RUSSO, P.; VEIDEBAUM, T.; TORNARITIS, M.; MOLNÁR, D.; LISSNER, L.; *et al.* The role of lifestyle and non-modifiable risk factors in the development of metabolic disturbances from childhood to adolescence. **Int J Obes**, v. 44, p. 2236-2245, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00671-8>

BOUCHARD, C. The biological predisposition to obesity: beyond the thrifty genotype scenario. **Int J Obes (Lond)**, v. 31, p. 1337-1339, 2007.

BRACALE, R.; PASANISI, F.; LABRUNA, G.; FINELLI, C.; NARDELLI, C.; *et al.* Metabolic syndrome and *ADRB3* gene polymorphism in severely obese patients from South Italy. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, p. 1213-1219, 2007.

BRAND, C.; DIAS, A.F.; FOCHESSATTO, C.F.; GARCÍA-HERMOSO, A.; MOTA, J.; GAYA, A.C.A.; *et al.* The role of body fat in the relationship of cardiorespiratory fitness with cardiovascular risk factors in Brazilian children. **Motriz**, Rio Claro, v. 24, n. 4, p. e10181, 2018.

BRAND, C.; LEITE, N.; LOPES, W.A.; DIAS, A.; Silva, L.R.; *et al.* Adiposity and adipocytokines: moderator role of cardiorespiratory fitness and pubertal stage in girls. **Journal of Pediatric, Endocrinology & Metabolism**, v. 32, p. 239-246, 2019.

BRAND, C.; GAYA, A.C.A.; DIAS, A.F.; SOBRINHO, C.A.; FARINHA, J.B.; MACEDO, R.C.O.; *et al.* The role of adiposity in the relationship between physical fitness with cardiometabolic risk factors, adipocytokines and inflammation in children. **Sport Sci Health**, v. 17, p. 127-136, 2021.

BRANDOU, F.; DUMORTIER, M.; GARANDEAU, P.; MERCIER, J.; BRUN, J. F. Effects of a two-month rehabilitation program on substrate utilization during exercise in obese adolescents. **Diabetes and Metabolism**, v. 29, p.20-27, 2003.

BRANDOU, F.; SAVY-PACAU, A.M.; MARIE, J.; BAULOZ, M.; MARET-FLEURET, I.; BORROCOSO, S.; *et al.* Impact of high- and low-intensity targeted exercise training on the type of substrate utilization in obese boys submitted to a hypocaloric diet. **Diabetes Metab**, v. 31, p. 327-35, 2005.

BROOKS, G.A.; MERCIER, J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. **Journal of Applied Physiology**, v. 76, p. 2253-2261, 1994.

BROWN, L.E.; WEIR, J.P. ASEP procedures recommendation I: Accurate assessment of muscular strength and power. **Journal of Exercise Physiology Online**, v. 4, p.1-21, 2001.

BUGGE, A.; EL-NAAMAN, B.; MCMURRAY, R.G.; FROBERG, K.; ANDERSEN, L.B. Tracking of clustered cardiovascular disease risk factors from childhood to adolescence. **Pediatr Res**, v. 73, n. 2, p. 245-9, 2013.

BURGUETE-GARCÍA, A.I.; MARTÍNEZ-NAVA, G.A.; VALLADARES-SALGADO, A.; BERMÚDEZ, V.H.; ESTRADA-VELASCO, B.; *et al.* Association of $\beta 1$ and $\beta 3$ adrenergic receptors gene polymorphisms with insulin resistance and high lipid profiles related to type 2 diabetes and metabolic syndrome. **Nutr Hosp**, v. 29, n. 6, p. 1327-1334, 2014.

CAMPS, S.G.J.A.; VERHOEF, S.P.M.; BOUWMAN, F.G.; MARIMANA, E.C.M.; WESTERTERP, K.R. Association of FTO and *ADRB2* gene variation with energy restriction induced adaptations in resting energy expenditure and physical activity. **Gene**: **X 3**, p. 100019, 2019.

CANCINO-RAMÍREZ, J.; SOTO-SÁNCHEZ, J.; ZBINDEN-FONCEA, H.; MORENO GONZÁLEZ, M.; LEYTON-DINAMARCA, B.; GONZÁLEZ-ROJAS, L. Cardiorespiratory fitness and fat oxidation during exercise as protective factors of insulin resistance in sedentary women who are overweight or obese. **Nutr Hosp**, v. 35, n. 2, p. 312-7, 2018.

CAO, L.; JIANG, Y.; LI, Q.; WANG, J.; TAN, S. Exercise training at maximal fat oxidation intensity for overweight or obese older women: a randomized study. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 18, n. 413-418, 2019.

CARLIN, A.; MURPHY, M.H.; NEVILL, A.; GALLAGHER, A.M. Effects of a peer-led walking in schools intervention (the WISH study) on physical activity levels of adolescent girls: a cluster randomised pilot study. **Trials**, v. 19, n. 31, p. 1-12, 2018.

CARLSSON, M.; ORHO-MELANDER, M.; HEDENBRO, J.; GROOP, L.C. Common variants in the beta2-(Gln27Glu) and beta3-(Trp64Arg)-adrenoceptor genes are associated with elevated serum NEFA concentrations and type II diabetes. **Diabetologia**, v. 44, p. 629-636, 2001.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National center for chronic prevention and health promotion, division of adolescent and school health. Body Mass Index for Age (Children). **CDC**, 2002.

CHAGNON, Y.C.; PÉRUSSE, L.; BOUCHARD, C. The human obesity gene map: The 1997 update. **Obesity Res**, v. 6, p. 76-92, 1998.

CHOU, Y.C.; TSAI, C.N.; LEE, Y.S.; JEN-SHENG, P. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with adolescent obesity in Taiwan. **Pediatrics International**, v. 54, p. 111-116, 2012.

CLÉMENT, K.; VAISSE, C.; MANNING, B.S.J.; BASDEVANT, A.; GUY-GRAND, A.; RUIZ, J.; *et al.* Genetic variation in the b3 -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. **The New England Journal of Medicine**, v.4, p. 333-352, 1995.

CLÉMENT, K.; RUIZ, J.; CASSARD-DOULCIER, A.M.; BOUILLAUD, F.; RICQUIER, D.; BASDEVANT, A.; *et al.* Additive effect of A → G(-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the β3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 20, n. 12, p. 1062-1066, 1996.

COHEN, J. Statistical power analysis. **Curr Dir Psychol Sci**, v. 1, n. 3, p. 98-101, 1992. DOI: [10.1111/1467-8721.ep10768783](https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10768783).

COLBERG, S.R.; SIMONEAU, J.A.; THAETE, F.L.; KELLEY, D.E. Skeletal muscle utilization of free fatty acids in women with visceral obesity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 95, p. 1846-1853, 1995.

COMAN, O.A.; PĂUNESCU, H.; GHIȚĂ, I.; COMAN, L.; BĂDĂRĂRU, A.; FULGA, I. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. **Rom J Morphol Embryol**, v. 50, n. 2, p. 169-179, 2009.

CORAZZA, P.R.P.; TADIOTTO, M.C.; MENEZES JUNIOR, F.J. CZOCZUK, M.; BISCOUTO, T.A.; *et al.* Cardiorespiratory fitness and metabolic profile in adolescents with high sedentary behavior and low level of physical activity. **Journal of Exercise Physiology Online**, v. 22, n. 4, p. 84-94, 2019.

CORBALÁN, M.S.; MARTI, A.; MARTÍNEZ-GONZALEZ, M.A.; MARTINEZ, J. Trp64Arg polymorphism of the β3-adrenergic receptor gene and obesity risk: effect

modification by a sedentary lifestyle. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 4, n. 6, p. 428-430, 2002.

CORDOVA, C.M.M.; SCHNEIDER, C.R.; JUTTEL, I.D.; CORDOVA, M.M. Comparison of LDL-cholesterol direct measurement with the estimate using the friedewald formulain a sample of 10,664 patients. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 6, p. 482-487, 2004.

CORELLA, D.; GUILLEÂ N.M.; PORTOLEÂ O.; SORLIÂ , J.V.; ALONSO, V.; *et al.* Gender speciec associations of the Trp64Arg mutation in the b3-adrenergic receptor gene with obesity-related phenotypes in a Mediterranean population: interaction with a common lipoprotein lipase gene variation. **Journal of Internal Medicine**, v. 250, p. 348-360, 2001.

COSTA, L.; RUBIO, K.L.; LOPES, S.M.A.; TANOUYE, A.T.A.; BERTOLINI, S.M.M.G.; BRANCO, B.H.M. Effects of 12 weeks of interdisciplinary interventions on behavioral and eating parameters of adolescents with overweight or obesity. **J Hum Growth Dev**, v. 29, n. 2, n. 177-186, 2019.

COUTINHO, P.R.; LEITE, N.; LOPES, W.A.; SILVA, L.R.; CONSENTINO, C.M.; *et al.* Association between adiposity indicators, metabolic parameters and inflammatory markers in a sample of female adolescents. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 59, n. 4, p. 325-334, 2015.

CUREAU, F.V.; SILVA, T.L.N.; BLOCH, K.V.; FUJIMORI, E.; BELFORT, D.R.; *et al.* ERICA: inatividade física no lazer em adolescentes brasileiros. **Rev Saúde Pública**, v. 50, n. supl 1, 1s-11s, 2016.

CYPESS, A. M.; LEHMAN, S.; WILLIAMS, G. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. The New **England Journal of Medicine**, v. 360, n. 15, p. 1509-1517, 2009.

DÂMASO, A.R.; CAMPOS, R.M.D.S.; CARANTI, D.A.; DE PIANO, A.; FISBERG, M.; FOSCHINI, D.; *et al.* Aerobic plus resistance training was more effective in improving the visceral adiposity, metabolic profile and inflammatory markers than aerobic training in obese adolescents. **Journal of sports sciences**, v. 32, n. June, p. 1-11, 2014.

DANCEY, C. P.; REIDY, J. **Estatística sem matemática para psicologia**. [s.l: s.n.]

DE MEESTER, F.; VAN DYCK, D.; DE BOURDEAUDHUIJ, I.; DEFORCHE, B.; CARDON, G. Changes in physical activity during the transition from primary to secondary school in Belgian children: what is the role of the school environment? **BMC Public Health**, v. 14, p. 261, 2014.

DEFORCHE, B.; LEFEVRE, J.; BOURDEAUDHUIJ, I.D.; HILLS, A.P.; DUQUET, W.; BOUCKAERT, J. Physical fitness and physical activity in obese and nonobese flemish youth. **Obesity Research**, v. 11, n. 3, p. 434-441, 2003.

DELGADO-ALFONSO, A.; PÉREZ-BEY, A.; CONDE-CAVEDA, J.; IZQUIERDO-GÓMEZ, R.; ESTEBAN-CORNEJO, I.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; *et al.* Independent and combined associations of physical fitness components with inflammatory biomarkers in children and adolescents. **Pediatric Research**, v. 84, n. 5, p. 704-712, 2018.

D'EON, T.M.; SHAROFF, C.; CHIPKIN, S.R.; GROW, D.; RUBY, B.C.; BRAUN, B. Regulation of exercise carbohydrate metabolism by estrogen and progesterone in women. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 283, p. E1046-E1055, 2002.

DERAM, S.; VILLARES, S.M.F. Genetic variants influencing effectiveness of weight loss strategies. **Arq Bras Endocrinol Metab**, n. 53 p. 2, 2009.

DING, D.; VARELA, A.R.; BAUMAN, A.E.; EKELUND, U.; LEE, I. M.; *et al.* Towards better evidence-informed global action: lessons learnt from the Lancet series and recent developments in physical activity and public health. **Br J Sports Med**, v. 54, p. 462-468, 2020.

ECHWALD, S.M.; SORENSEN, T.I.; TYBJAERG-HANSEN, A.; ANDERSEN, T.; PEDERSEN, O. Gln27Glu variant of the human β 2-adrenoreceptor gene is not associated with early-onset obesity in Danish men. **Diabetes**, v. 47, n. 10, p. 1657-1658, 1998.

EDWARDS, R.D. Public transit, obesity, and medical costs: Assessing the magnitudes. **Preventive Medicine**, v. 46, p. 14–21, 2008.

ENOKSSON, S.; TALBOT, M.; RIFE, F.; TAMBORLANE, W.V.; SHERWIN, R.S.; CAPRIO, S. Impaired in vivo stimulation of lipolysis in adipose tissue by selective beta2-adrenergic agonist in obese adolescent girls. **Diabetes**, v. 49, p. 2149 – 2153, 2000.

ERHARDT, E.; CZAKO, M.; CSERNUS, K.; MOLNA'R, D.; KOSZTOLA'NYI, G. The frequency of Trp64Arg polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene in healthy and obese Hungarian children and its association with cardiovascular risk factors. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 59, p. 955-959, 2005.

ERIKSSON, B.O.; GOLLNICK, P.D.; SALTIN, B. Muscle metabolism and enzyme activities after training in boys 11-13 years old. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.87, p.485-97, 1973.

FÆRCH, K.; VAAG, A. Metabolic inflexibility is a common feature of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance. **Acta Diabetol**, v. 48, p. 349-353, 2011.

FARAH, B.; RITTI-DIAS, R.; BALAGOPAL, P.; HILL, J.; PRADO, W. Does exercise intensity affect blood pressure and heart rate in obese adolescents? A 6-month multidisciplinary randomized intervention study. **Pediatric Obesity**, v. 9, n. 2, p. 111–20, 2014.

FERNÁNDEZ, J.R.; REDDEN, D.T.; PIETROBELLI, A.; ALLISON, D.B. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american,

European-American, and Mexican-American, children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 145, p. 439-444, 2004.

FLECK, S.T.; KRAEMER, W.J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. 3^o ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006.

FLEMING, T.; NG, M.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N.; MARGONO, C.; *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 384, p. 766-81, 2014.

FOBIAN, A.D.; ELLIOTT, L.; LOUIE, T. A Systematic Review of Sleep, Hypertension, and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. **Curr Hypertens Rep**, v. 20, p. 42, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0841-7>

FOLCH, N.; PE'RONNET, F.; MASSICOTTE, D.; CHARPENTIER, S.; LAVOIE, C. Metabolic response to a large starch meal after rest and exercise: Comparison between men and women. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, p. 1107-1115, 2003.

FOURNIER, M.; RICCI, J.; TAYLOR, A.W.; FERGUSON, R.; MONTPETIT, R.; CHAITMAN, B. Skeletal muscle adaptation in adolescent boys: sprint and endurance training and detraining. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 14, n. 6, p. 453-456, 1982.

FRANK, L.D.; ANDRESEN, M.A.; SCHMID, T.L. Obesity relationships with community design, physical activity, and time spent in cars. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 27, n. 2, p. 87-96, 2004.

FRIEDEWALD, E. T.; LEVY, R. I., FREDRICKSON, D. S.; Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**. v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

FRIEDLANDER, A.L.; CASAZZA, G.A.; HOMING, M.A.; BUDDINGER, T.F.; BROOKS, G. A. Effects of exercise intensity and training on lipid metabolism in young women. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, v. 276, p. E853-E863, 1998.

GAGNON, J.; MAURIEGE, P.; ROY, S.; SJOSTROM, D.; CHAGNON, Y.C.; DIONNE, F.T.; *et al.* The Trp64Arg mutation of the beta3 adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec Family Study and Swedish obese subjects cohorts. **J. Clin. Invest**, v. 98, n. 9, p. 2086-2093, 1996.

GALGANI, J.; RAVUSSIN, E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. **Int J Obes (Lond)**, v. 32, Suppl 7, p. S109-S119, 2008.

GARCÍA-HERMOSO, A.; CEBALLOS-CEBALLOS, R.J.M.; POBLETE-ARO, C.E.; HACKNEY, A.C.; MOTA, J.; RAMÍREZ-VÉLEZ, R. Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Obesity**, v. 41, p. 475-482, 2017.

GARCÍA-HERMOSO, A.; RAMÍREZ-CAMPILLO, R.; IZQUIERDO, M. Is muscular fitness associated with future health benefits in children and adolescents? a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Sports Medicine**, v. 49, n. 7, p. 1079–1094, 2019.

GARENC, C.; PERUSSE, L.; CHAGNON, Y.C.; RANKINEN, T.; GAGNON, J.; BORECKI, I.B.; *et al.* Effects of beta2-adrenergic receptor gene variants on adiposity: the HERITAGE Family Study. **Obes. Res**, v. 11, n. 5, p. 612-618, 2003.

GARVER, W.S.; NEWMAN, S.B.; GONZALES-PACHECO, D.M.; CASTILLO, J.J.; JELINEK, D.; HEIDENREICH, R.A.; *et al.* The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. **Genes & nutrition**, v. 8, n. 271-287, 2013.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 208-215, 2006.

GIOVANINNI, N.P.; FULY, J.T.; MORAES, L.I.; COUTINHO, T.N.; TRARBACH, E.B. ALEXANDER, A.D.L.; *et al.* Study of the association between 311T/C polymorphism of the CLOCK gene and the presence of overweight in schoolchildren. **J Pediatr (Rio J)**, v. 90, p. 500-505, 2014.

GOMES, P.P.; LOFRANO-PRADO, M.C.; LIRA, C.T.C.; TENÓRIO, T.R.S.; BOTERO, J.P.; *et al.* Aerobic training in obese adolescents: a multidisciplinary approach. **Rev Bras Med Esporte**, v. 24, n. 4, p. 280-285, 2018.

GRAZIOLI, E.; DIMAURO, I.; MERCATELLI, N.; WANG, G.; PITSILADIS, Y.; LUIGI, L.D.; CAPOROSSI, D. Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. **BMC Genomics**, v. 18, (Suppl 8), n. 802, p. 112-123, 2017.

GRIFFITHS, L.J.; CORTINA-BORJA, M.; SERA, F.; POULIOU, T.; GERACI, M.; RICH, C.; *et al.* How active are our children? Findings from the Millennium Cohort Study. **BMJ Open**, v. 3, n. 8, p. e002893, 2013.

GUAN, L.; CUI, X.; ZHOU, H. Meta-analysis of the association between the Trp64Arg polymorphism of the beta-3 adrenergic receptor and susceptibility to gestational diabetes mellitus. **J Obstet Gynaecol**, v. 38, p. 172-176, 2018.

HALL, K.D.; GUYENET, S.J.; LEIBEL, R.L. The carbohydrate-insulin model of obesity is difficult to reconcile with current evidence. **JAMA Intern Med**, v. 178, n. 8, p. 1103-5, 2018.

HAMER, M.; CHIDA, Y. Active commuting and cardiovascular risk: A meta-analytic review. **Preventive Medicine**, v. 46, p. 9-13, 2008.

HARTL, D.L.; CLARK, A.G. **Princípios de Genética de Populações**. 4ª. Edição. Artmed, Porto Alegre, p. 660, 2010.

HOJJATI, Z.; SHAHSAVARI, S. Acute effects of aerobic and combined exercise on serum lipid profile in type ii diabetic females. **Iranian J Health Sci**, v. 3, p. 31-37, 2015.

HOOD, M.S.; LITTLE, J.P.; TARNOPOLSKY, M.A.; MYSLIK, F.; GIBALA, M.J. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 43, n. 10, p.1849-1856, 2011.

HORNE, J.R.; GILLILAND, J.; LECKIE, T.; O'CONNOR, C.; SEABROOK, J.A.; MADILL, J. Can a lifestyle genomics intervention motivate patients to engage in greater physical activity than a population-based intervention? Results from the NOW randomized controlled trial. **Lifestyle Genomics**, v. 13, p. 180-186, 2020.

HOSICK, P.A.; MCMURRAY, R.G.; COOPER, D.M. The relationships between leptin and measures of fitness and fatness are dependent upon obesity status in youth. **Pediatric exercise science**, v. 22, n. 2, p. 195-204, 2010.

HOUTKOOPEL, L.B.; GOING, S.B.; LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; LOAN, M.V. Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross-validation study. **Journal of Applied Physiology**. v. 72, n. 1, p. 366-373, 1992.

HUANG, T.; HU, F.B. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. **BMC Medical Genomics**, v. 8 (Suppl 1), p. S2, 2015.

HULTMAN, E. Fuel selection, muscle fibre. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 54, p. 107-121, 1995.

IEMITSU, M.; FUJIE, S.; MURAKAMI, H.; SANADA, K.; KAWANO, H.; *et al.* Higher cardiorespiratory fitness attenuates the risk of atherosclerosis associated with *ADRB3* Trp64Arg polymorphism. **European Journal of Applied Physiology**, v. 114, n.7, p. 1421–1428, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar – 2015 (PeNSE - 2015). Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2016.

ISAYEVA, A.; VOVCHENKO, M.; SHALIMOVA, A.; HALCHYNSKA, V.; PETENEVA, L.; BONDAR, T. Blood lipids in patients with high and low physical activity depending on polymorphism of beta-2 and 3-adrenergic receptor genes. **Arterial Hypertens**, v. 22, n. 4, p. 193-200, 2018.

ISMAIL, I.; KEATING, S.E.; BAKER, M.K.; JOHNSON, N.A. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. **Obes Rev**, v. 13, n. 1, p. 68-91, 2012.

JANSSEN, I.; KATZMARZYK P.; BOYCE, C.; VEREECKEN, C.; MULVIHILL, C.; ROBERTS, C.; *et al.* Comparison of overweight and obesity prevalence in school-

agen youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. **Obesity Reviews**, v. 6, p. 123-132, 2005.

JESUS, I.C. Investigação de fatores associados à máxima oxidação de gorduras durante o exercício em adolescentes. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2015.

JESUS, I.C.; FURTADO-ALLE, L.; PERCEGONA, C.G.; PURIM, K.S.M.; LEITE, N. Relação entre polimorfismos genéticos, lipólise, metabolismo de lipídeos e exercícios aeróbios. **Pensar a Prática**, Goiânia, v. 19, n. 2, p. 474-489, abr./jun. 2016.

JESUS, I.C.; FURTADO-ALLE, L.; CANTALEJO-MUNHOZ, E.; SILVA, L.R.; LOPES, W.A.; TURECK, L.V; *et al.* Trp64Arg polymorphism of the *ADRB3* gene associated with maximal fat oxidation and LDL-C levels in non-obese adolescents. **J Pediatr (Rio J)**, v. 94, n. 4, p. 425-431, 2018.

JESUS, I.C.; FURTADO-ALLE, L.; TURECK, L.V.; SILVA, L.R.; LOPES, W.A.; MORAES JUNIOR, F.B.; *et al.* *ADRB2* Gln27Glu polymorphism associated with adiposity indicators and IL-10 in adolescents. **Rev Bras Med Esporte**, v. 25, n. 4, p. 322-327, Jul/Ago, 2019.

JESUS, I.C.; MASCARENHAS, L.P.G.; LIMA, V.A.; DECIMO, J.P.; NESI-FRANÇA, S.; LEITE, N. Maximal fat oxidation during aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes. **Rev Bras Med Esporte**, v. 25, n. 4, p. 299-304, Jul/Ago, 2019a.

KATON, J.G., FLORES, Y.N., SALMERÓN, J. Sexual maturation and metabolic profile among adolescents and children of the health worker cohort study in Mexico. **Salud pública de México**, v. 51, n.3, p. 219-26, 2009.

KATZ, A.; NAMBI, S.S.; MATHER, K.; BARON, A.D.; FOLLMANN, D.A.; *et al.* Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 7, p. 2402–2410, 2000.

KEATING, S.E.; JOHNSON, N.A.; MIELKE, G.I.; COOMBES, J.S. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 8, p. 943-64, 2017.

KELLEY, D.E.; GOODPASTER, B.; WING, R.R.; SIMONEAU, J.A. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, v. 277, p. E1130-E1141, 1999.

KELLEY, D.E.; MANDARINO, L.J. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. **Diabetes**, v. 49, n. 5, p. 677-683, 2000.

KIENS, B.; KRISTIANSEN, S.; JENSEN, P.; RICHTER, E.A.; TURCOTTE, L.P. Membrane associated fatty acid binding protein (FABPpm) in human skeletal muscle

is increased by endurance training. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 23, p. 463-465, 1997.

KITAMURA, T.; ONISHI, K.; DOHI, K.; OKINAKA, T.; ISAKA, N.; NAKANO, T. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation in the beating guinea pig heart. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 35, p. 786-90, 2000.

KORTNER, B.; WOLF, A.; WENDT, D.; BEISIEGEL, U.; EVANS, D. Lack of association between a human β -2 adrenoceptor gene polymorphism (Gln27Glu) and morbid obesity. **International Journal of Obesity**, v. 23, n. 10, p. 1099-1100, 1999.

KUROKAWA, N.; YOUNG, E.H.; OKA, Y. SATOH, H.; WAREHAM, N.J.; SANDHU, M.S.; LOOS, R.J.F. The *ADRB3* Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44.833 individuals. **International Journal of Obesity**, v. 32, p. 1240-1249, 2008.

KUSCHNIR, M.C.C.; MENDONÇA, G.A.S. Fatores de risco associados à hipertensão arterial em adolescentes. **Jornal de Pediatria [online]**, v. 83, n. 4, p. 335-342, 2007.

LAFONTAN, M.; BERLAN, M. Fat cell adrenergic receptor and the control of white and brown fat cell function. **J Lipid Res**, v. 34, p. 1057-91, 1993.

LAHIRI, D.K.; NURNBERGER, J.I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HWM DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids**, Oxford, v. 19, p. 5444, 1991.

LANGE, L.A.; NORRIS J.M.; LANGEFELD, C.D.; NICKLAS, B.J.; WAGENKNECHT, L.E.; SAAD, M.F.; *et al.* Association of adipose tissue deposition and beta-2 adrenergic receptor variants: the IRAS family study. **Int J Obes (Lond)**, v. 29, p. 449-457, 2005.

LARGE, V.; HELLSTRÖM, L.; REYNISDOTTIR, S.; LÖNNQVIST, F.; ERIKSSON, P.; LANNFELT, L.; *et al.* Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. **J Clin Invest**, v. 100, p. 3005-3013, 1997.

LAZZER, S.; BUSTI, C.; AGOSTI, F.; DE COL, A.; POZZO, R.; SARTORIO, A. Optimizing fat oxidation through exercise in severely obese Caucasian adolescents. **Clinical Endocrinology**, v. 67, p. 582-588, 2007.

LAZZER, S.; STRAMARE, M.; FACCHINI, D.; FRANCESCATO, M. P. Effects of an eight-month weight-control program on body composition and lipid oxidation rate during exercise in obese children. **Journal of Endocrinological Investiation**, v. 31, p. 509-514, 2008.

LAZZER, S.; LAFORTUNA, C.; BUSTI, C.; GALLI, R.; TINOZZI, T.; AGOSTI, F.; SARTORIO, A. Fat oxidation rate during and after a low- or high-intensity exercise in severely obese Caucasian adolescents. **Eur. J. Appl. Physiol**, v. 108, p. 383-391, 2010.

LEE, D.C.; SUI, X.; CHURCH, T.S.; LAVIE, C.J.; JACKSON, A.S.; BLAIR, S.N. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors: Hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. **J Am Coll Cardiol**, v. 59, n. 7, p. 665-672, 2012.

LEITE, N. Obesidade infanto-juvenil: efeitos da atividade física e da orientação nutricional sobre a resistência insulínica. **Tese de Doutorado**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2005.

LEITE, N.; MILANO, G.; CIESLAK, F.; LOPES, W. A.; RODACKI, A.; RADOMINSKI, R.B. Effects of physical exercise and nutritional guidance on metabolic syndrome in obese adolescents. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 13, p.73-81, 2009.

LEITE, N.; MILANO, G.E.; CIESLAK, F.; STEFANELLO, J.M.F.; RADOMINSKI, R.B. Aptidão cardiorrespiratória, perfil lipídico e metabólico em adolescentes obesos e não-obesos. **Rev. bras. Educ. Fís. Esporte**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 275-82, jul./set. 2009a.

LEITE, N.; CIESLAK, F.; MILANO, G.E.; GOES, S.M.; LOPES, M.F.A.; *et al.* Associação entre o perfil lipídico e medidas antropométricas indicadoras de adiposidade em adolescentes. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 11, p. 127-133, 2009b.

LEITE, N.; MILANO, G.E.; CIESLAK, F.; LOPES, W.A.; RODACKI, A.; RADOMINSKI, R.B. Effects of physical exercise and nutritional guidance on metabolic syndrome in obese adolescents. **Braz. J. Phys. Ther**; v.13, n.1, p. 73-81, 2009c.

LEITE, N.; LAZAROTTO, L.; CAVAZZA, J.F.; LOPES, M.D.F.A.; BENTO, P.C.B.; TORRES, R.; MILANO, G.E. Efeitos de exercícios aquáticos e orientação nutricional na composição corporal de crianças e adolescentes obesos. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 2, n. 4, p.232-238, 2010.

LEITE, N.; LAZAROTTO, L.; MILANO, G.E.; TITSKI, A.C; CONSENTINO, C.L.; MATTOS, F.; *et al.* Beta 2-adrenergic receptor gene association with overweight and asthma in children and adolescents and its relationship with physical fitness. **Rev Paul Pediatr**, v. 33, n. 4, p. 381-6, 2015.

LEITE, N; SILVA, L.R.; JESUS, I.C.; LOPES, W.A.; CAVAGLIERI, C.R.; CONSENTINO, C.L.; *et al.* *ADRB2* Gln27Glu polymorphism influenced changes in leptin but not body composition or metabolic and other inflammatory parameters after twelve weeks of combined training in overweight adolescents. **Motriz: Rev Educ Fis**, v. 23, n. 2, p. 1-13, 2018.

LEITE, N.; LOPES, W.A.; MOTA, J.; TADIOTTO, M.C.; CORAZZA, P.R.P; *et al.* maturational state and chronological age do not influence maximal oxygen consumption and basal metabolic rate responses after multidisciplinary intervention in obese girls. **Journal of Exercise Physiology Online**, v. 23, n. 5, p. 73-88, 2019.

LINDSTRÖM, M. Means of transportation to work and overweight and obesity: A population-based study in southern Sweden. **Preventive Medicine**, v. 46, p. 22-28, 2008.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOREL, R. **Anthropometrics standartization reference manual**. Champaign: Human Kinetics. 1988.

LONNQVIST, F.; KRIEF, S.; STROSBERG, A.D.; NYBERG, S.; EMORINE, L.J.; ARNER, P. Evidence for a functional β 3-adrenoceptor in man, **British Journal of Pharmacology**, v. 110, n. 3, p. 929-936, 1993.

LOOS, R.J. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 26, n. 2, p. 211-226, 2012.

LOPES, W.A.; LEITE, N.; DA SILVA, L.R.; BRUNELLI, D.T.; GÁSPARI, A.F.; RADOMINSKI, R.B.; CAVAGLIERI, C.R. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. **Journal of Sports Sciences**, p. 1-11, 2016.

LUIS, D.A.; GONZALEZ, M.S.; ALLER, R.; IZAOLA, O.; CONDE, R. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients. **Eur J Case Rep Intern Med**, v. 18, p. 587-592, 2007.

LUSK, G. Analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. **J. Biol. Chem**, v. 59, p.41-42, 1924.

MACHO-AZCARATE, T.; MARTI, A.; GONZALES, A.; MARTINEZ, J.A.; IBAÑEZ, J. Gln27Glu polymorphism in the beta2 adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. **International Journal of Obesity**, v. 26, p. 1434-1441, 2002.

MACHO-AZCARATE, T.; MARTI, A.; CALABUIG, J.; MARTINEZ, J.A. Basal fat oxidation and after a peak oxygen consumption test in obese women with a β 2 adrenoceptor gene polymorphism. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 14, p. 275-279, 2003.

MAHMOOD, T.; ARULKUMARAN, S. Worldwide epidemic of obesity. Obesity: a ticking time bomb for reproductive health. **London**, p. 1, 2012. <http://dx.doi.org/10.1136/jfprhc-2013-100804>

MALINA, R.M.; BOUCHARD, C. **Atividade física do atleta jovem: do crescimento à maturação**. São Paulo: Roca, 2002.

MARQUES-LOPES, I.; MARTI, A.; MORENO-ALIAGA, M.J.; MARTÍNEZ, A. Aspectos genéticos da obesidade. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 17, n. 3, p. 327-338, jul./set., 2004.

MARRA, M.; SCALFI, L.; CONTALDO, F.; PASANISI, F. Fasting respiratory quotient as a predictor of long-term weight changes in non-obese women. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 48, p. 189-192, 2004.

MARTIN, W.H.; KLEIN, S. Use of endogenous carbohydrate and fat as fuels during exercise. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 57, p. 49-54, 1998.

MARTIN, R.H.C.; UEZU, R.; PARRA, S.A.; ARENA, S.S.; BOJIKIAN, L.P.; BÖHME, M.T.S. Auto-avaliação da maturação sexual masculina por meio da utilização de desenhos e fotos. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 15, p. 212-222, 2001.

MARTOS-MORENO, G.A.; ARGENTE J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. **Anales de Pediatría (Barc)**, v. 75, n. 1, p. 1-23, 2011.

MASUO, K.; KATSUYA, T.; FU, Y.; RAKUGI, H.; OGIHARA, T.; TUCK, M. L. B2- and β 3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. **Circulation**, v. 111, p. 3429-34, 2005.

MASUO, K.; RAKUGI, H.; OGIHARA, T. Relationships of B2- and B3-adrenoceptor polymorphisms with obesity. **Hypertension and Metabolic Syndrome Current Hypertension Reviews**, v. 6, n. 2, p. 118-29, 2010.

MASUO, K.; LAMBERT, G.W. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity. **Journal of Obesity**, 2011.

MATTEVI, S.V.; ZEMBRZUSKI, V.M.; HUTZ, R. Impact of variation in *ADRB2*, *ADRB3*, and *GNB3* genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. **American Journal of Human Biology**, v. 18, p. 182-186, 2006.

MC ARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. Editora Guanabara Koogan, sexta edição, p. 190-191, 2006.

MC CORMACK, G.R.; CORTI, B.G.; BULSARA, M. The relationship between destination proximity, destination mix and physical activity behaviors. **Preventive Medicine**, v. 46, p. 33-40, 2008.

MEIRHAEGHE, A.; HELBECQUE, N.; COTTEL, D.; AMOUYEL, P. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. **Lancet**, v. 13, n. 9156, p. 896, 1999.

MEIRHAEGHE, A.; HELBECQUE, N.; COTTEL, D.; AMOUYEL, P.. Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoceptor gene on obesity in a French population. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24, p. 382-387, 2000.

MEIRHAEGHE, A.; LUAN, J.; SELBERG-FRANKS, P.; HENNINGS, S.; MITCHELL, J.; HALSALL, J. D.; O'RAHILLY, S.; WAREHAM, N. J. The effect of the gly16arg polymorphism of the β 2-adrenergic receptor gene on plasma free fatty acid levels is modulated by physical activity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 2, p. 252-264, 2001.

MENDELSON, M.; MICHALLET, A.-S.; MONNERET, D.; PERRIN, C.; ESTÈVE, F.; LOMBARD, P.R.; *et al.* Impact of exercise training without caloric restriction on inflammation, insulin resistance and visceral fat mass in obese adolescents. **Pediatric Obesity**, s/v. s/n., p.1-9, 2014

MENEZES JÚNIOR, F.J.; JESUS, I.C.; ISRAEL, V.I.; LEITE, N. Is the combination of interval and resistance training more effective on physical fitness? A systematic review and Meta-analysis. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 19, n. 5, p. 618-629, 2017.

MENEZES JUNIOR, F.J.; JESUS, I.C.; MOTA, J.; LOPES, M.F.A.; CORAZZA, P.R.P.; *et al.* Validation of equations to estimate the peak oxygen uptake in adolescents from 20 meters shuttle run test. **Journal of Sports Sciences**, v. 38, n. 22, p. 2588-2596, 2020.

MEHTA, N.K.; CHANG, V.W. Weight status and restaurant availability: a multilevel analysis. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 34, n. 2, p. 127-133, 2008.

MILANO, G.E.; LEITE, N. Comparação das variáveis cardiorrespiratórias de adolescentes obesos e não obesos em esteira e bicicleta ergométrica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 4, p. 251-254, 2009.

MILANO G.E. Polimorfismo nos genes dos receptores β_2 e β_3 adrenérgicos e modificações metabólicas em crianças e adolescentes com excesso de peso submetidos a programa de exercícios físicos e orientação nutricional. **Tese de Doutorado**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2013.

MILANO-GAI G.E.; FURTADO-ALLE, L.; MOTA, J.; LAZAROTTO, L.; MILANO, G.E.; LEHTONEN, R.R.S.; *et al.* 12-Week aerobic exercise and nutritional program minimized the presence of the 64Arg allele on insulin resistance. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 31, n. 9, p. 1033-1042, 2018.

MOLNÀR D.; SCHUTZ, Y. The effect of obesity, age, puberty and gender on resting metabolic rate in children and adolescents. **European Journal of Pediatrics**, v. 156, p. 376-381, 1997.

MONTES-DE-OCA-GARCÍA, A.; PÉREZ-BEY, A.; CORRAL-PÉREZ, J.; VELÁZQUEZ-DÍAZ, D.; OPAZO-DÍAZ, E.; FERNANDEZ-SANTOS, J.R.; *et al.* Maximal fat oxidation capacity is associated with cardiometabolic risk factors in healthy young adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 7, p. 3443, 2020.

MOORE, G.E.; SHULDINER, A.R.; ZMUDA, J.M.; FERRELL, R.E.; MCCOLE, S.D.; HAGBERG, J.M. Obesity gene variant and elite endurance performance. **Metabolism**, v. 50, n. 12, p. 1391-1392, 2001.

MOSER, D.; GIULIANO, I.C.B.; TITSKI, A.C.K.; GAYA, A.R.; COELHO-E-SILVA, M.J.; LEITE, N. Indicadores Antropométricos e Pressão Arterial em Escolares. **Jornal de Pediatria. J Pediatr (Rio J)**, v. 89, p. 1-6, 2013.

MORAES JR, F.B.; LOPES, W.A.; SILVA, L.R.; ARAÚJO, C.T.; JESUS, I.C.; COUTINHO, P.R.; *et al.* Localized fat-free mass does not influence muscle strength in obese and non-obese boys. **Rev Bras Med Esporte**, v. 24 , n. 5, p. 361-5, 2018.

MORITA, E.; TANIGUCHI, H.; SAKAUE, M. Trp64Arg polymorphism in beta3-adrenergic receptor gene is associated with decreased fat oxidation both in resting and aerobic exercise in the japanese male. **Experimental Diabetes Research**, p. 1-5, 2009.

MOSER, D.; GIULIANO, I.C.B.; TITSKI, A.C.K.; GAYA, A.R.; COELHO-E-SILVA, M.J.; LEITE, N. Indicadores Antropométricos e Pressão Arterial em Escolares. *Jornal de Pediatria*. **J Pediatr (Rio J)**, v. 89, p. 1-6, 2013.

NAKAMURA, M.; TANAKA, M.; ABE, S.; ITOH, K.; IMAI, K.; MASUDA, T, *et al.* Association between beta 3-adrenergic receptor polymorphism and a lower reduction in the ratio of visceral fat to subcutaneous fat area during weight loss in Japanese obese women. **Nutr Res**, v. 20, p. 25-34, 2000.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Recommended Dietary Allowances (RDA)**. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press; 1989.

NEEL, J.V. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? **Am J Hum Genet**, v. 14, p. 353-362, 1962.

NEEL, J.V. The study of natural selection in primitive and civilized human populations. **Hum Biol**, v. 61, p. 811-823, 1989.

NERENBERG, K.A.; ZARNKE, K.B.; LEUNG, A.A.; DASGUPTA, K.; BUTALIA, S.; MCBRIEN, K.; *et al.* Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 5, p. 506-525, 2018.

NIKKILA, E.A.; TASKINEN, M.R.; REHUNEN, S.; HARKONEN, M. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners: Relation to serum lipoproteins. **Metabolism**, v. 27, p. 1661-1667, 1978.

NORDBY, P.; SALTIN, B.; HELGE, J.W. Whole-body fat oxidation determined by graded exercise and indirect calorimetry: a role for muscle oxidative capacity? **Scand J Med Sci Sports**, v. 16, n. 3, p. 209-214, 2006.

OCHOA, M.C.; MORENO-ALIAGA, M.J.; MARTINEZ-GONZALEZ, M.A.; MARTINEZ, J.A.; MARTI, A.; *et al.* TV watching modifies obesity risk linked to the 27Glu polymorphism of the *ADRB2* gene in girls. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 1, p. 83-88, 2006.

OGURI, K.; TACHI, T. MATSUOKA, T. Visceral fat accumulation and metabolic syndrome in children: the impact of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. **Acta Paediatrica**, v. 102, p. 1-7, 2013.

OJA, P.; KELLY, P.; PEDISIC, Z.; TITZE, S.; BAUMAN, A.; *et al.* Associations of specific types of sports and exercise with all-cause and cardiovascular-disease mortality: a cohort study of 80 306 British adults. **Br J Sports Med**, v. 51, p. 812-817, 2017.

OLIVEIRA-SANTOS, J.; SANTOS, R.; MOREIRA, C.; ABREU, S.; LOPES, L.; AGOSTINIS, C.; MOTA, J. Ability of measures of adiposity in identifying adverse levels of inflammatory and metabolic markers in adolescents. **Childhood obesity** (Print), v. 12, n. 2, p. 135-43, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (**OMS**). World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, **WHO**, 1985.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (**OMS**). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997. World Health Organization (**WHO**), Geneva, p. 276, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (**OMS**). Growth reference data for 5-19 years. **WHO**; 2007. [cited 2019 Aug 07]. Available from: www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (**OMS**). World Health Statistics. A Snapshot of Global Health. [online database]. France, **WHO** World Health Organization, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (**OMS**). Obesity and overweight [Internet]. Genève: **WHO**; 2017. [cited 2019 Aug 07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (**OMS**). Obesity and overweight [Internet]. Genève: **WHO**; 2020. [cited 2019 Aug 07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

ORTEGA, F.B.; RUIZ, J.R.; CASTILLO, M.J.; SJÖSTRÖM, M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. **International Journal of Obesity**, v. 32, p. 1-11, 2008.

PARENTE, E.B.; GUAZZELLI, I.; RIBEIRO, M.M.; SILVA, A.G.; HALPERN, A.; VILLARES, S.M. Perfil lipídico em crianças obesas: efeitos de dieta hipocalórica e atividade física aeróbica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 3, p. 499-504, 2006.

PARIDON, S.M.; ALPERT, B.S.; BOAS, S.R.; CABRERA, M.E.; CALDARERA, L.L.; *et al.* Clinical estresse testing in the pediatric age group a statement from the american heart association council on cardiovascular disease in the young, committee on atherosclerosis, hypertension, and obesity in youth. **Circulation**, v. 113, p. 1905-20, 2006.

PARK, H.S.; SHIN, E.S.; LEE, J.E. Genotypes and haplotypes of β 2-adrenergic receptor and parameters of the metabolic syndrome in Korean adolescents. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 57, p. 1064-1070, 2008.

PEREIRA, A.C.; FLORIANO, M.S.; MOTA, G.F.A.; CUNHA, R.S.; HERKENHOFF, F.L.; MILL, J.G.; KRIEGER, J.E. B2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. **Hypertension**, v. 42: p. 685-692, 2003.

PEREIRA, S.B.; GAVA, I.A.; GIRO, C.; MESQUITA E.T. Os Polimorfismos dos Receptores Adrenérgicos na Insuficiência Cardíaca: O que a Genética Explica? **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 6, p. 841-849, 2010.

PEREIRA, V.; RODRIGUES, C.; CORTEZ, F. Fatores genéticos, epigenómicos, metagenómicos e cronobiológicos da obesidade. **Acta Portuguesa de Nutrição**, v. 17, p. 22-26, 2019.

PÉREZ-BEY, A.; SEGURA-JIMÉNEZ, V.; FERNÁNDEZ-SANTOS, J.R.; ESTEBAN-CORNEJO, I.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; VEIGA, O. L.; *et al.* The influence of cardiorespiratory fitness on clustered cardiovascular disease risk factors and the mediator role of BMI in youth: The UP&DOWN study. **Pediatric Diabetes**, v. 20, n. 1, p. 32-40, 2019.

PERRY, C.G.; HEIGENHAUSER, G.J.; BONEN, A.; SPRIET, L.L. High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 33, p. 1112-1123, 2008.

PETRIE, A.; SABIN, C. Assessing agreement, in medical statistics at a glance. **Wiley-Blackwell**, Oxford, UK, 3rd edition, p. 118-119, 2010.

PHARES, D.A.; HALVERSTADT, A.A.; SHULDINER, A.R.; FERRELL, R.E.; DOUGLASS, L.W.; RYAN, A.S.; *et al.* Association Between Body Fat Response to Exercise Training and Multilocus ADR Genotypes. **Obesity Research**, v. 12, n. 5, p. 807-815, 2004.

PHILLIPS, S.M.; GREEN, H.J.; TARNOPOLSKY, M.A.; HEIGENHAUSER, G.J.F.; HILL, R.E.; GRANT, S.M. Effects of training duration on substrate turnover and ¹³⁹C oxidation during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 81, p. 2182-2191, 1996.

PIGEYRE, M.; YAZDI, F.T.; KAUR, Y.; MEYRE, D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. **Clin Sci (Lond)**, v. 130, n. 12, p. 943-986, 2016.

PODOLSKY, R.H.; BARBEAU, P.; KANG, H.S.; ZHU, H.; TREIBER, F.A.; SNIEDER, H. Candidate genes and growth curves for adiposity in African- and European-American youth. **International Journal of Obesity**, v. 31, p. 1491-1499, 2007.

PORTO, P.I.; SILVIA, I.G.; DIEUZEIDE, G.; GONZÁLEZ, C.; LANDA, M.S.; PIROLA, C.J. Clinical features of the metabolic syndrome in adolescents: minor role of the Trp64Arg B3-adrenergic receptor gene variant. **Pediatric Research**, v. 55, n. 5, p. 836-841, 2004.

PROPER, K.I.; SINGH, A.S.; VAN MECHELEN, W.; CHINAPAW, M.J. Sedentary behaviors and health outcomes among adults: a systematic review of prospective studies. **Am J Prev Med**, v. 40, p. 174-82, 2011.

PURDOM, T.; KRAVITZ, L.; DOKLADNY, K.; MERMIER C. Understanding the factors that effect maximal fat oxidation. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 15, p. 3, 2018.

QUADROS, T.M.B.; GORDIA, A.P.; SILVA, L.R.; SILVA, D.A.S.; MOTA, J. Inquérito epidemiológico em escolares: determinantes e prevalência de fatores de risco cardiovascular Epidemiological survey in schoolchildren: determinants and prevalence of. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 2, p. e00181514, 2016.

REBOLLO-RAMOS, M.; VELÁZQUEZ-DÍAZ, D.; CORRAL-PÉREZ, J.; BARANY-RUIZ, A.; PÉREZ-BEY, A.; FERNÁNDEZ-PONCE, C.; *et al.* Aerobic fitness, mediterranean diet and cardiometabolic risk factors in adults. **Endocrinol Diabetes y Nutr**, v. 67, n. 2, p. 113-121, 2019.

REILLY, J.; KELLY, J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. **Int J Obes**, v. 35, p. 891-898, 2011.

REYNISDOTTIR, S.; WAHRENBERG, H.; CARLSTROM, K.; ROSSNER, S.; ARNER, P. Catecholamine resistance in fat cells of women with upper-body obesity due to decreased expression of beta 2-adrenoceptors. **Diabetologia**, v. 37, p. 428-435, 1994.

RIDDELL, M.C.; JAMNIK, V.K.; ISCOE, K.E.; TIMMONS, B.W.; GLEGHILL, N. Fat oxidation rate and the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation decreases with pubertal status in young male subjects. **J. Appl. Physiol**, v. 105, p. 742-748, 2008.

RÍO-DE CÓZAR, P.D; CARBONELL-BAEZA, A.; PADILLA-MOLEDO, C.; VEIGA, O.L.; ESTEBAN-GONZALO, L.; *et al.* A cross-sectional association of physical fitness with positive and negative affect in children and adolescents: the up & down study. **Pediatr Int**, v. 63, n. 2, p. 202-209, 2021.

ROBERTS, C.K.; LEE, M.M.; KATIRAIE, M.; KRELL, S.L.; ANGADI, S.S.; CHRONLEY, M. K.; *et al.* Strength Fitness and Body Weight Status on Markers of Cardiometabolic Health. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 47, n. 6, p. 1211-1218, 2015.

ROBINSON, S.L.; HATTERSLEY, J.; FROST, G.S.; CHAMBERS, E.S.; WALLIS, G.A. Maximal fat oxidation during exercise is positively associated with 24-hour fat oxidation and insulin sensitivity in young, healthy men. **J Appl Physiol**, v. 118, n. 11, p. 1415-22, 2015.

RODRIGUES, A.N.; PEREZ, A.J.; CARLETTI, L.; BISSOLI, N.S.; ABREU, G.R. Maximum oxygen uptake in adolescents as measured by cardiopulmonary exercise testing: a classification proposal. **Journal of Pediatrics**, v. 82, n. 6, p. 426-30. 2006.

RODRIGUES, A.N.; PEREZ, A.J.; CARLETTI, L.; BISSOLI, N.S.; ABREU, G.R. The association between cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk in adolescents. **J Pediatr**, v. 83, n. 5, p. 429-435, 2007.

ROMIJN, J.A.; COYLE, E.F.; SIDOSSIS, L.S.; GASTALDELLI, A.; HOROWITZ, J.F.; ENDERT, R.R.; WOLFE, R.R. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. **Am J Physiol**, v. 265, p. E380-E391, 1993.

RONQUE, E.R.V.; WERNECK, A.O.; BUENO, M.R.O.; CYRINO, E.S.; STANGANELLI, L.C.R.; ARRUDA, M. Tracking of body adiposity indicators from childhood to adolescence: Mediation by BMI. **PLoS One**, v. 13, p. e0191908, 2018.

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

ROSMOND, R.; UKKOLA, O.; CHAGNON, M.; BOUCHARD, C.; BJORNTORP, P. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene (*ADRB2*) in relation to cardiovascular risk factors in men. **J Intern Med**, v. 248, p. 239-44, 2000.

ROZEC, B.; GAUTHIER, C. Beta3-Adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. **Pharmacol Ther**, v. 111, p. 652-73, 2006.

RYNDERS, C.A.; BLANC, S.; DEJONG, N.; BESSESEN, D.H.; BERGOUIGNAN, A. Sedentary behaviour is a key determinant of metabolic inflexibility. **J Physiol**, v. 8, n. 596, p. 1319-1330, 2018.

RYUK, J.A.; ZHANG, X.; KO, B.S.; DAILY, J.W.; PARK, S. Association of β 3-adrenergic receptor rs4994 polymorphisms with the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 129, p. 86-96, 2017.

SÁ FERREIRA, A.; SILVA, A.C.; FERREIRA, A.C.; PENHA, M.S.C.; DIAS FILHO, C.A.A.; MONTEIRO, S.C.M. Resistência insulínica e sua relação com excesso de peso em adolescentes de uma capital do Nordeste Brasileiro. **Adolesc. Saude**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 51-57, abr/jun 2020.

SAKAMOTO, Y.; ONIKI, K.; KUMAGAE, N.; MORITA, K.; OTAKE, K.; *et al.* Beta-3-adrenergic receptor rs4994 polymorphism is a potential biomarker for the development of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese individuals. **Disease Markers - Hindawi**, v. 2019, p. 1-13, 2019.

SAKANE, N.; YOSHIDA, T.; UMEKAWA, T.; KOGURE, A.; KONDO, M. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism and obesity. **Lancet**, p. 353, 1999.
SAKANE, N.; YOSHIDA, T.; UMEKAWA, T.; KONDO, M.; SAKAI, Y.; TAKAHASHI, T. Beta3-adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for VF obesity and the insulin resistance syndrome. **Diabetologia**, v. 40, p. 200-204, 2007.

SAKANE, N.; SATO, J.; TSUSHITA, K.; TSUJII, S.; KOTANI, K.; TOMINAGA, M.; *et al.* Effects of lifestyle intervention on weight and metabolic parameters in patients with impaired glucose tolerance related to beta-3 adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg(C/T): Results from the Japan Diabetes Prevention Program. **J Diabetes Investig**, p. 1-5, 2015.

SANTIAGO, C.; RUIZ, J.R.; BUXENS, A.; ARTIEDA, M.; ARTETA, D.; GONZÁLEZ-FREIRE, M.; RODRÍGUEZ-ROMO, G.; *et al.* Trp64Arg polymorphism in *ADRB3* gene is associated with elite endurance performance. **Br J Sports Med**, v. 45, p. 147-149, 2011.

SANTOS, E.G.R.; PEREIRA, P.Y.; SEKIYA, D.R.U.; GOULART, R.M.M. Prevalência de risco cardiovascular a partir de parâmetros antropométricos em crianças e adolescentes. **Rev. Aten. Saúde**, São Caetano do Sul, v. 17, n. 60, p. 54-62, abr./jun., 2019.

SARPESHKAR, V.; BENTLEY, D. J. Adrenergic-b2 receptor polymorphism and athletic performance. **Journal of Human Genetics**, v. 55, p. 479-485, 2010.

SCHAAN, C.W.; CUREAU, F.V.; SBARAINI, M. SPARREBERGER, K.; KOHL III, H.W.; SCHAAN, B.D. Prevalence of excessive screen time and TV viewing among Brazilian adolescents: a systematic review and meta-analysis. **J Pediatr (Rio J)**, v. 95, n. 2, p. 155-165, 2019.

SCHENA, G.; CAPLAN, M.J. Everything You Always Wanted to Know about β_3 -AR * (*But Were Afraid to Ask). **Cells**, v. 8, n. 4, p. 357, 2019.

SCHRAUWEN-HINDERLING, V.B.; SCHRAUWEN, P.; HESSELINK, M.K.; VAN ENGELSHOVEN, J.M.; NICOLAY, K.; SARIS, W. H.; *et al.* The increase in intramyocellular lipid content is a very early response to training. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, p. 1610-1616, 2003.

SCHREMPFT, S.; VAN JAARSVELD, C.H.M.; FISHER, A.; HERLE, M.; SMITH, A.D.; FILDES, A.; *et al.* Variation in the heritability of child body mass index by obesogenic home environment. **JAMA Pediatr**, v. 1, p. E1-E8, 2018.

SCHURT, A.; LIBERALI, R.; NAVARRO, F. Exercício contra resistência e sua eficácia no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 10, n. 59, 215-223, 2016.

SECRETARIA DE ESTADO DA EDUCAÇÃO DO PARANÁ. **SEED**. Disponível em: <http://www.educacao.pr.gov.br>. Acesso em: [28 de outubro de 2016].

SILVA, P.R.; SANTOS, G.C.; SILVA, J.M.; FARIA, W.F.; OLIVEIRA, R.G.; STABELINI NETO, A. Health-related physical fitness indicators and clustered cardiometabolic risk factors in adolescents: A longitudinal study. **Journal of Exercise Science & Fitness**, v. 18, n. 3, p. 162-167, 2020.

SILVEIRA, P.P.; PORTELLA, A.K.; GOLDANI, M.Z.; BARBIERI, M.A. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). **J Pediatr (Rio J)**, v. 83, n. 6, p. 494-504, 2007.

SILVEIRA, L.R.; PINHEIRO, C.H.J.; ZOPPI, C.C.; HIRABARA, S.M.; VITZEL, K.F.; BASSIT, R.A.; *et al.* Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante exercício físico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 55, n. 5, p. 303-313, 2011.

SISVAN. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional. Relatórios de Acesso Público, RELATÓRIO DO Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Escolar – 2017. Disponível em: <<http://www.dabsistemas.saude.gov.br/sistemas/sisvan/relatoriospublicos>> Acesso em 3 jul. 2020. Curitiba, CE/SMS/Coord. Vigilância Nutricional, 2018.

SIVENIUS, K.; VALVE, R.; LINDI, V.; SKANEN, L.N.; LAAKSO, M.; UUSITUPA, M. Synergistic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and β 3-adrenergic receptor genes on long-term body weight change in Finnish type 2 diabetic and non-diabetic control subjects. **International Journal of Obesity**, v. 24, n. 4, p. 514-519, 2000.

SMITH, S.R.; DE JONGE, L.; ZACHWIEJA, J.J.; ROY, H.; NGUYEN, T.; ROOD, J.; *et al.* Concurrent physical activity increases fat oxidation during the shift to a high-fat diet. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, p. 131-138, 2000.

SMITH, J.D.; FU, E.; KOBAYASHI, M.A. Prevention and management of childhood obesity and its psychological and health comorbidities. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 16, n. 1, p. 351-378, 2020.

SNYDER, E.M.; JOHNSON, B.D.; JOYNER, M.J. Genetics of β 2-adrenergic receptors and the cardiopulmonary response to exercise. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 36, n. 2, p. 98-105, 2008.

SOLERA-MARTÍNEZ, M.; DÍEZ-FERNÁNDEZ, A.; GONZÁLEZ-GARCÍA, A.; MANZANARES-DOMÍNGUEZ, I.; MARTÍNEZ-VIZCAÍNO, V.; POZUELO-CARRASCOSA, D. The effectiveness of high-intensity interval training on body composition, cardiorespiratory fitness, and cardiovascular risk factors in children: A protocol for a systematic review. **Medicine**, v. 99, n. 8, p. e19233, 2020.

SOTHERN, M.S.; LOFTIN, M.; SUSKIND, R.M.; UDALL, J.N.; BLECKER, U. The impact of significant weight loss on resting energy expenditure in obese youth. **Journal of Investigative Medicine**, v. 47, n.5, p. 222-226, 1999.

SPEAKMAN, J.R. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis. **Int J Obes (Lond)**, v. 32, n. 1611-1617, 2008.

STRAZULLO, P.; IACONE, R.; SIANI, A.; CAPPUCCIO, F.P.; RUSSO, O.; BARBA, G.; *et al.* Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoreceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-

sectional and longitudinal findings of the olivetti prospective heart study. **J Hypertension**, v. 19, p. 399-406, 2001.

SWAINSON, M.G.; INGLE, L.; CARROLL, S. Cardiorespiratory fitness as a predictor of short-term and lifetime estimated cardiovascular disease risk. **Scand J Med Sci Sport**, v. 29, n. 9, p. 1402-1413, 2019.

SZENDREI, B.; GONZÁLEZ-LAMUÑO, D.; AMIGO, T.; WANG, G.; PITSILADIS, Y.; BENITO, P.J.; CUPEIRO, R. Influence of *ADRB2* Gln27Glu and *ADRB3* Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention. **Appl. Physiol. Nutr. Metab**, v. 41, n. 3, p. 307-314, 2016.

TADIOTTO, M.C.; FURTADO-ALLE, L.; CORAZZA, P.R.P.; JESUS, I.C.; MENEZES JUNIOR, F.J.; *et al.* Waist-Height Ratio Increase is Associated with Sedentary Behavior in Adolescents Independent of the Level of Physical Activity. **JEPonline**, v. 21, n. 4, p. 1-12, 2018.

TADIOTTO, M. C.; CORAZZA, P.R.P.; MENEZES JUNIOR, F.J.; MORAES JUNIOR, F.B.; JESUS, I.C.; SOUZA, A.L.K.; *et al.* Higher Screen Time and Lower Physical Activity in Adolescent Boys than in Adolescent Girls. **JEPonline**, v. 22, n. 19, p. 58-67, 2018a.

TAKEUCHI, S.; KATOH, T.; YAMAUCHI, T.; KURODA, Y. *ADRB3* Polymorphism associated with BMI gain in Japanese men. **Exp Diabetes Res**, v. 2012, p. 973561, 2012.

TALANIAN, J.L.; GALLOWAY, S.D.; HEIGENHAUSER, G.J.; BONEN, A.; SPRIET, L.L. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. **Journal of Applied Physiology**, v. 102, p. 1439-1447, 2007.

TAN, P.Y.; MITRA, S.R. The combined effect of polygenic risk from *FTO* and *ADRB2* gene variants, odds of obesity, and post-hipcref diet differences. **Lifestyle Genomics**, v. 13, p. 84-98, 2020.

TANAKA, H.; MONAHAN, K.D.; SEALS, D.R. Age – predicted maximal heart rate revisited. **J Am Coll Cardiol**, v. 37, n. 1, p. 153-6, 2001.

TANNER, J.M. Normal growth and techniques of growth assessment. **Clinics in Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 411-451, 1986.

TARNOPOLSKY, M.A.; RENNIE, C.D.; ROBERTSHAW, H.A.; FEDAK-TARNOPOLSKY, S.N.; DEVRIES, M.C.; HAMADEH, M.J. Influence of endurance exercise training and sex on intra myocellular lipid and mitochondrial ultrastructure, substrate use, and mitochondrial enzyme activity. **American Journal of Physiology**, vol. 292, n. 3, p. 1271-1278, 2007.

TAYLOR, M.R.G.; BRISTOW, M.R. The emerging pharmacogenomics of the β -adrenergic receptors. **Congest Heart Fail**, v. 10, p. 281-288, 2004.

TCHERNOF, A.; STARLING, R.D.; TURNER, A.; SHULDINER, A.R.; WALSTON, J.D.; SILVER, K.; POEHLMAN, E.T. Impaired capacity to lose visceral adipose tissue during weight reduction in obese postmenopausal women with the Trp64Arg β 3-adrenoceptor gene variant. **Diabetes**, n. 49, p. 1709-1713, 2000.

THOMAS, R.J.; NELSON, J.K.; SILVERMAN, S.J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. Tradução: Ricardo Petersen. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TIKKANEN, E.; GUSTAFSSON, S.; INGELSSON, E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: Longitudinal analyses in the UK biobank study. **Circulation**, v. 137, n. 24, p. 2583-91, 2018.

TIMMONS, B.W.; BAR-OR, O.; RIDDELL, M.C. Influence of age and pubertal status on substrate utilization during exercise with and without carbohydrate intake in healthy boys. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 32, n. 3, p. 416-425, 2007.

TOLFREY, K.; JEUKENDRUP, A.E.; BATTERHAM, A.M. Group- and individual-level coincidence of the 'Fatmax' and lactate accumulation in adolescents. **Eur J Appl Physiol**, v. 109, p. 1145-1153, 2010.

TOMASZEWSKI, M.; BRIAN, N.J.R.; FADI, J.; CHARCHAR, F.; DOMINICZAK, A. Essential hypertension and beta2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis. **Hypertension**, v. 40, p. 286-91, 2002.

TÖRÖK, K.; SZELÉNYI, Z.; PÖRZÁSZ, I.; MOLNÁR, D. Low physical performance in obese adolescent boys with metabolic syndrome. **International Journal of Obesity**, v. 25, p. 966-970, 2001.

TOZO, T.A.A.; PEREIRA, B.O.; MENEZES JUNIOR, F.J.; MONTENEGRO, C.M.; MOREIRA, C.M.M.; LEITE, N. Hypertensive measures in schoolchildren: risk of central obesity and protective effect of moderate-to-vigorous physical activity. **Arq Bras Cardiol**, v. 115, n. 1, p. 42-49, 2020.

UKKOLA, O.; TREMBLAY, A.; BOUCHARD, C. Beta-2 adrenergic receptor variants are associated with subcutaneous fat accumulation in response to long-term overfeeding. **International Journal of Obesity**, v. 25, p. 1604-1608, 2001.

UMEKAWA, T.; YOSHIDA, T.; SAKANE, N.; KOGURE, A.; KONDO, M.; HONJYO, H. Trp64Arg mutation of β 3-adrenoceptor gene deteriorates lipolysis induced by β 3-adrenoceptor agonist in human omental adipocytes, **Diabetes**, v. 48, n. 1, p. 117-120, 1999.

VAN AGGEL-LEIJSEN, D.P.; SARIS, W.H.; WAGENMAKERS, A.J.; SENDEN, J.M.; VAN BAAK, M.A. Effect of exercise training at different intensities on fat metabolism of obese men. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, p. 1300-1309, 2002.

VENABLES, M.C.; ACHTEN, J.; JEUKENDRUP, A.E. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: A cross-sectional study. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, p. 160-167, 2005.

VENABLES, M.C.; JEUKENDRUP, A.E. Endurance training and obesity: effect on substrate metabolism and insulin sensitivity. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, p. 495-502, 2008.

VIANA, R.B.; NAVES, J.P.A.; COSWIG, V.S.; LIRA, C.A.B.; STEELE, J.; *et al.* Is interval training the magic bullet for fat loss? A Systematic review and meta-analysis comparing moderate-intensity continuous training with high-intensity training (HIIT). **Br J Sports Med**, v. 53, n. , p. 655-64, 2019.

VILLARES, S.M.; MANCINI, M.C.; GOMEZ, S.; CHARF, A.M.; FRAZZATTO, E.; HALPERN, A. Associação Entre Polimorfismo Gln27Glu do Receptor b2-Adrenérgico e Hipertensão Arterial Sistêmica em Obesos Mórbidos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 44, n. 1, p. 72-80, 2000.

VITA, N.; LAURENT, P.; LEFORT, S.; CHALON, P.; LELIAS, J.M.; KAGHAD, M.; *et al.* Primary structure and functional expression of mouse pituitary and human brain corticotrophin releasing factor receptors. **FEBS Lett**, v. 335, n. 1-5, 1993.

XINLI, W.; XIAOMEI, T.; MEIHUA P.; SONG, L. Association of a mutation in the B3-adrenergic receptor gene with obesity and response to dietary intervention in Chinese children. **Acta Paediatrica**, v. 90, p. 1233-1237, 2001.

WAHRENBERG, H.; LONNQVIST, F.; ARNER, P. Mechanisms underlying regional differences in lipolysis in human adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 84, n. 2, p. 458-467, 1989.

WALBERG-HENRIKSSON, H.; RINCON, J.; ZIERATH, J.R. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Sports Medicine**, v. 25, p. 25-35, 1998.

WALSTON, J.; SILVER, K.; HILFIKER, H.; ANDERSEN, R. E.; SEIBERT, M.; BEAMER, B.; *et al.* Insulin response to glucose is lower in individuals homozygous for the arg64 variant of the beta-3- andrenergic receptor. **J. Clin. Endocr. Metab**, v. 85, p. 4019-4022, 2000.

WALSTON, J.; ROSS, E.A.; SEIBERT, M.; HEATHER, H.; BROCK, B.; BLUMENTHAL, J.; POEHLMAN, E. T. Arg64 B3-adrenoceptor variant and the components of energy expenditure. **Obesity Research**, v. 11, p. 509-511, 2003.

WEIHRAUCH-BLÜHER, S.; SCHWARZ, P.; KLUSMANN, J.H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 92, p. 147-152, 2019.

WIDEN, E.; LEHTO, M.; KANNINEN, T.; WALSTON, J.; SHULDINER, A. R.; GROOP, L. C. Association of a polymorphism in the b3-adrenergicreceptor-gene with

features of the insulin resistance syndrome in Finns. **The New England Journal of Medicine**, v. 333, p. 348-351, 1995.

WILLIS, L.H.; SLENTZ, C.A.; BATEMAN, L.A.; SHIELDS, A.T.; PINER, L.W.; BALES, C. W.; *et al.* Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. **Journal of applied physiology** (Bethesda, Md. : 1985), v. 113, n. 12, p. 1831-7, 2012.

WOODS, S.C.; SCHWARTZ, M.W.; BASKIN, D.G.; SEELEY, R.J. Food intake and the regulation of body weight. **Annu Rev Psychol**, V. 51, P. 255-277, 2000.

WHOOTEN, R.; KEREM, L.; STANLEY, T. Physical Activity in Adolescents and Children and Relationship to Metabolic Health. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, 2019; v. 26, n. 1, p. 25-31. doi:10.1097/MED. 0000000000000455.

WONG, A.; SANCHEZ-GONZALEZ, M.A.; SON, W.M.; KWAK, Y.S.; PAR, S.Y. The effects of a 12-week combined exercise training program on arterial stiffness, vasoactive substances, inflammatory markers, metabolic profile, and body composition in obese adolescent girls. **Pediatric Exercise Science**, v. 30, n. 4, p. 480-486, 2018.

YANG, L.; CAO, C.; KANTOR, E.D.; NGUYEN, L.H.; ZHENG, X.; PARK, Y.; *et al.* Trends in sedentary behavior among the US population, 2001-2016. **JAMA**, v. 321, n. 16, p. 1587- 1597, 2019.

YOU, T.; ARSENIS, N.C.; DISANZO, B.L.; LAMONTE, M.J. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. **Sports Medicine**, v. 43, n. 4, p. 243-256, 2013.

ZAKRZEWSKI, J.K.; TOLFREY, K. Exercise protocols to estimate fatmax and maximal fat oxidation in children. **Pediatric Exercise Science**, v. 23, p. 122-135, 2011.

ZAKRZEWSKI, J.K.; STEVENSON, E.J.; TOLFREY, K. Effect of breakfast glycemic index on metabolic responses during rest and exercise in overweight and non-overweight adolescent girls. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, p. 436-442, 2012.

ZAKRZEWSKI, J.K.; TOLFREY, K. Comparison of fat oxidation over a range of intensities during treadmill and cycling exercise in children. **Eur J Appl Physiol**, v. 112, p. 163-171, 2012.

ZAKRZEWSKI, J.K.; TOLFREY, K. Acute effect of fatmax exercise on the metabolism in overweight and nonoverweight girls. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, p. 1698-1705, 2012a.

ZHANG, H.; WU, J.; YU, L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e10048, 2014.

ZUNQUIN, G.; THEUNYNCK, D.; SESBOUE, B.; ARHAN, P.; BOUGLE, D. Evolution of fat oxidation during exercise in obese pubertal boys: Clinical implications. **J Sports Sci**, v. 27, p. 315-318, 2009.

ZUNTZ, N.; SCHUMBURG, L. Studien zu einer Physiologie des Marsches. **Quoted in Lusk, Berlin**, p. 361, 1901.

ZURLO, F.; LILLIJA, S.; ESPOSITO-DEL PUENTE, A.; NYOMBA, B.L.; RAZ, I.; SAAD, M.F.; *et al.* Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: Study of 24-h RQ. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, v. 259, p. E650-E657, 1990.

APÊNDICES

APÊNDICE A.....	220
APÊNDICE B.....	222
APÊNDICE C.....	224
APÊNDICE D.....	226

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos Pais ou Responsáveis

Por favor, leia com atenção as informações contidas abaixo antes de dar o seu consentimento para seu filho participar desse estudo. O objetivo desse estudo é analisar a "Influência do polimorfismo β2 no metabolismo basal e função pulmonar em obesos asmáticos e não-asmáticos".

É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços da medicina, e a participação do seu filho (a) é fundamental. Essa pesquisa será acompanhada através dos exercícios físicos programados e orientação alimentar sobre as complicações decorrentes da asma e obesidade em crianças e adolescentes, com idade entre 12 e 16 anos, por um período de seis meses.

Além disso, algumas visitas ao laboratório do Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida, no departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, serão necessárias para a realização de: (a) teste de caminhada/corrida máximo em esteira, (b) avaliação de broncoprovocação por exercício físico e metacolina, e (c) avaliações antropométricas e clínicas, bioquímicas e genéticas, (d) avaliação da composição corporal e (e) avaliação por ultrassonografia.

Caso seu filho participe da pesquisa, ele terá que realizar alguns procedimentos antes e durante o estudo:

a) Participar de consulta médica trimestral, onde serão entrevistados e examinados por médico treinado, participante do projeto. O médico irá avaliar a estatura, o peso, circunferência abdominal, pressão arterial, o desenvolvimento dos pêlos pubianos nos meninos e meninas, o desenvolvimento mamário das meninas e o desenvolvimento testicular dos meninos, fazendo o exame clínico geral no início e no final do programa.

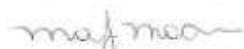
b) Realizar exames de rotina que serão coletados no período da manhã em jejum de 12 horas, sendo eles: avaliação do gasto metabólico de repouso (representa a maior parte da energia utilizada para manutenção das funções normais do organismo humano), nas dependências do departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, que serão analisados com o paciente em repouso (deitado) em uma maca e através da utilização de aparelhos adequados a pesquisa que não apresentam nenhum risco ao seu filho (a). Os exames de sangue serão coletados no laboratório Crescente, antes do início aos três e seis meses, sendo analisados o hemograma, dosagens de glicose, insulina, colesterol total (CT), lipoproteínas de alta intensidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), triglicérides (TG), óxido nítrico e indoleactina fumárica. Serão extraídas do sangue coletado amostras de DNA para as avaliações genéticas.

c) Realizar exame de composição corporal por densitometria computadorizada (DEXA). O DEXA é um procedimento de alta tecnologia que permite a quantificação da gordura e do músculo, assim como do conteúdo mineral ósseo e das estruturas ósseas mais profundas do corpo. O procedimento é totalmente seguro, por apresentar baixa exposição à radiação, sem prejuízos à saúde do indivíduo. Será realizado em clínica especializada, externa ao Hospital de Clínicas - Centro de Terapias Inovadoras (CETI).

d) Realizar avaliação por ultrassonografia da carótida e do abdome para avaliação do endotélio (camada interna da artéria carótida), para avaliar a aterosclerose precoce e para avaliar a gordura presente na região intra-abdominal (fator de risco de doença cardiovascular na vida adulta), nas dependências do departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, que serão analisados com o paciente em repouso (deitado) em uma maca e através da utilização de aparelhos adequados a pesquisa que não apresentam nenhum risco ao seu filho(a).

e) Realizar testes ergométricos que são de esforço máximo para avaliar o condicionamento físico nas aulas de academia. Será realizada uma primeira sessão de familiarização (reconhecimento do aparelho) e uma segunda sessão para a realização do teste de esforço máximo. O teste de esforço máximo consiste de caminhada na esteira, iniciando com uma baixa velocidade e aumentando essa velocidade a cada três minutos, até que seu filho (a) atinja o máximo de esforço exigido. Durante o teste será monitorada a frequência cardíaca e a intensidade do exercício através de escalas de percepção de esforço. As avaliações de esforço máximo serão realizadas no Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná e terão acompanhamento de uma equipe previamente treinada sob a supervisão da médica Dra. Neiva Leite.

f) Realizar testes de broncoprovocação (teste que avalia o grau de sensibilidade que ocorre nos brônquios) por exercício e metacolina antes do início e após três meses, que serão realizados nas dependências da Unidade de Imunologia e Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e terão o acompanhamento de uma equipe previamente treinada sob a supervisão do Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho. Os testes de broncoprovocação são muito utilizados no cotidiano para quantificar o grau de limitação e discriminar as causas de intolerância ao exercício, além disso, podem verificar se a dificuldade de respirar possui origem cardíaca ou pulmonar. Para a realização desses testes o seu filho (a) deverá evitar o consumo de chá, café ou refrigerante duas horas antes da avaliação e suspender o uso de broncodilatores 12 horas antes da avaliação. O teste de broncoprovocação por exercício físico consistirá de uma caminhada ou corrida na esteira durante oito minutos com a exigência de um esforço moderado do seu filho (a).


MÁRCIO JOSÉ POLEZZI
Coordenador do Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida
Departamento de Educação Física
Universidade Federal do Paraná

Assinatura: TCLE versão: Abril/2013

Assinatura do Pesquisador responsável no formulário legal: _____

Assinatura do Responsável no questionário TCLE: _____

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS (CONTINUAÇÃO)

2

O teste de broncoprovocação com metacolina será realizado com a respiração em um nebulizador de uma substância que não apresenta risco ao seu filho (a). Após os dois testes, que serão realizados em dias diferentes e com intervalo mínimo de uma semana entre eles, serão coletadas as medidas de volume pulmonar com a utilização de um aparelho científico adequado e que não apresenta risco ao seu filho (a).

g) Realizar as sessões de exercício físico durante três dias da semana em uma academia localizada no centro da cidade de Curitiba (Academia Physical), a orientação nutricional que será realizada com a restrição alimentar de 500 quilocalorias (kcal) diárias da dieta alimentar e a orientação de um estilo de vida saudável que será realizada nas dependências do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná em encontros aos sábados com o acompanhamento dos pais. Todos esses procedimentos terão acompanhamentos de uma equipe formada por: médico, educador físico, nutricionista e psicólogo.

Seu filho (a) pode sentir um pouco de desconforto e estar sujeito a alguns riscos durante alguns dos exames acima apresentados, como: a) A retirada de sangue do seu braço que pode provocar dor, inflamação e hematomas; b) O jejum de doze horas pode causar tontura, dor de cabeça, mal-estar do estômago ou desmaio; c) No teste máximo de esteira e broncoprovocação por exercício físico em esteira o seu filho (a) pode sentir exaustão, dores nas pernas e taquicardia que melhoram após a interrupção do teste; d) No teste de broncoprovocação com metacolina o seu filho (a) pode apresentar dor de cabeça, tosse, vertigens, dificuldade de respirar e rouquidão; e) Os adesivos do aparelho de composição corporal ou o gel utilizado na ultrassonografia podem provocar alguma reação a pele tal como vermelhidão ou coceira; f) A densitometria emitirá uma pequena dose de radiação, mas que não oferece risco ao voluntário; Dores musculares e articulares durante e após as sessões iniciais de exercício na academia.

As dores musculares e articulares decorrentes do treinamento após as sessões iniciais tendem a diminuir a medida que seu filho melhore o condicionamento físico. Os benefícios esperados são: a redução da gordura corporal, melhora da pressão arterial, melhora de componentes sanguíneos (colesterol total, HDL, LDL, glicemia, insulina, adiponectina), melhora do condicionamento cardiorrespiratório, melhora do volume pulmonar, aumento das atividades físicas diárias, maior participação nas aulas de educação física e a reeducação nutricional.

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante ou depois do estudo. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob a forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

A participação de seu filho (a) é voluntária e oferece benefícios de uma avaliação clínica completa que não está ligada a nenhum custo ou despesa para a realização dos exames e você não receberá qualquer valor em dinheiro pela participação do seu filho (a). Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Além disso, o nome do seu filho (a) e os dados coletados são confidenciais e serão divulgados através de códigos, sendo entregues individualmente a cada responsável do participante após a avaliação dos resultados e término do estudo. Os testes serão conduzidos por uma equipe multidisciplinar e experiente, para que não ocorram possíveis riscos e desconfortos aos avaliados.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná. Além disso, essa pesquisa apresenta como responsáveis a Doutora Neiva Leite, médica e professora adjunta do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, os Doutorandos Fabrício Cieslak, Wendell Arthur Lopes, Larissa Rosa da Silva e as Mestrandas Leilane Lazarotto e Priscilla Rizental Coutinho. Qualquer dúvida sobre o estudo pode ser esclarecida pelo seu responsável: Dra. Neiva Leite – telefone: 33604326.

Diante do exposto acima, eu _____ concedo a participação voluntária de meu filho (a) _____ na pesquisa e declaro estar ciente dos possíveis riscos através dos objetivos e procedimentos que serão realizados. Eu entendi ainda que, sou livre para interromper a participação do meu filho (a) a qualquer instante da pesquisa sem justificar minha decisão e sem que essa decisão afete o seu tratamento com o seu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que a pesquisa será efetuada sem a ocorrência de custos ou prejuízos para mim ou para o meu filho (a).

Curitiba, ____/____/____

Nome do adolescente: _____
Assinatura do adolescente: _____
R.G.: _____

Nome do responsável: _____
Assinatura do responsável: _____
R.G.: _____

Nome do pesquisador responsável: _____
Assinatura do pesquisador responsável: _____
R.G.: _____



APÊNDICE B

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AO ADOLESCENTE

3

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido ao Adolescente

Eu _____, estou sendo convidado (a) a participar do estudo "Influência do polimorfismo $\beta 2$ no metabolismo basal e função pulmonar em obesos asmáticos e não-asmáticos". Todas as informações desse estudo foram explicadas pelos responsáveis a Doutora Neiva Leite, médica e professora adjunta do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, os Doutorandos Fabrício Cieslak, Wendell Arthur Lopes, Larissa Rosa da Silva e as Mestrandas Leilane Lazarotto e Priscilla Rizental Coutinho.

Por que esse estudo está sendo feito?

Eu estou sendo informado que este estudo está sendo feito para ter mais conhecimento sobre a asma e a obesidade depois de três meses de prática de exercício físico.

O que eu terei de fazer?

Eu serei solicitado a ir ao departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, a unidade de Imunologia e Pneumologia da Universidade Federal do Paraná, ao laboratório Criscenter e a academia Physical.

Eu serei entrevistado por uma equipe quanto a presença de asma e obesidade, hábitos alimentares e prática de atividade física.

Eu serei avaliado quanto ao peso, estatura, circunferência abdominal, pressão arterial e avaliação puberal pelo médico.

Eu terei que fazer em jejum de 12 horas a avaliação da antropométrica, gasto metabólico de repouso (a maior parte da energia que eu uso para manter meu corpo funcionando normalmente) e exame de sangue.

Eu terei que realizar avaliação da composição corporal por densitometria computadorizada (DEXA). O DEXA é totalmente seguro, por apresentar baixa exposição à radiação, sem prejuízos à saúde do indivíduo.

Eu terei que realizar avaliação por ultrassonografia da carótida e do abdome para avaliação do endotélio (camada interna da artéria carótida), para avaliar a aterosclerose precoce e para avaliar a gordura presente na região intra-abdominal (fator de risco de doença cardiovascular na vida adulta).

Eu terei que fazer em dias diferentes, o teste de esteira com esforço máximo, o teste em esteira de broncoprovocação (teste que avalia a dificuldade do ar ser levado até os meus pulmões) por exercício físico com esforço moderado e o teste de broncoprovocação com metacolina (teste com nebulizador que avalia a dificuldade do ar ser levado até os meus pulmões).

Eu terei que participar durante 24 semanas das sessões de exercício físico na academia durante três vezes por semana (com uma hora e 30 minutos de duração), realizar uma dieta alimentar orientada por uma nutricionista e orientações psicológicas que ocorrerão durante o estudo.

Eu terei que participar dos encontros com a nutricionista e a psicológica aos sábados (a cada quinze dias) e com duração total de duas horas (uma hora com a nutricionista e uma hora com a psicóloga).

Que efeitos indesejáveis (ruins) eu poderia ter participando dessa pesquisa?

Você pode ter um ou mais efeitos indesejáveis nas avaliações, como: a) A retirada de sangue do seu braço que pode provocar dor, inflamação e hematomas; b) O jejum de doze horas pode causar tontura, dor de cabeça, mal-estar do estômago ou desmaio; c) No teste máximo de esteira e broncoprovocação por exercício físico em esteira você pode sentir exaustão, dores nas pernas e taquicardia que melhoram após a interrupção do teste; d) No teste de broncoprovocação com metacolina você pode apresentar dor de cabeça, tosse, vertigens, dificuldade de respirar e rouquidão; e) Os adesivos do aparelho de composição corporal ou o gel utilizado na ultrassonografia podem provocar alguma reação a pele tal como vermelhidão ou coceira; f) A densitometria emitirá uma pequena dose de radiação, mas que não oferece risco ao voluntário; g) Dores musculares e articulares durante e após as sessões iniciais de exercício na academia.

Que benefícios eu poderia ter em participar do estudo?

As dores musculares e articulares que ocorrem no treinamento após as sessões iniciais podem diminuir a medida que seu você melhora o condicionamento físico. Os benefícios esperados são: a redução da gordura corporal, melhora dos fatores que influenciam a obesidade, melhora dos fatores que influenciam a asma, aumento das atividades físicas diárias, maior participação nas aulas de educação física e a reeducação nutricional.


MARIA JOSE MOCELIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 em Seres Humanos do HC/UFPR
 Matrícula: 3421

Rubricas: TALE versão: Abril/2013
 Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____
 Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TALE _____

APÊNDICE B**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AO ADOLESCENTE
(CONTINUAÇÃO)**

4

Posso me recusar a participar desse estudo?

Eu não preciso participar desse estudo se eu não quiser. Eu posso sair a qualquer momento e ninguém irá ficar bravo comigo. Meu médico continuará a cuidar de mim. Eu posso fazer perguntas sobre este estudo a qualquer momento.

Quem conduzirá este estudo?

Essa pesquisa apresenta como responsáveis a Doutora Neiva Leite, médica e professora adjunta do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, os Doutorandos Fabrício Cieslak, Wendell Arthur Lopes, Larissa Rosa da Silva e as Mestrandas Leilane Lazarotto e Priscilla Rizental Coutinho. Qualquer dúvida sobre o estudo pode ser esclarecida pelo seu responsável: Dra. Neiva Leite – telefone: 33604326.

Curitiba, ____/____/____

Nome do adolescente: _____

Assinatura do adolescente: _____

R.G.: _____

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

R.G.: _____



APÊNDICE C

PROTOCOLO PARA EXTRAÇÃO DE DNA MODIFICADO POR LAHIRI E NURNBERGER

1. Coletar 10ml de sangue com anticoagulante EDTA (para preservar melhor o material para a expressão de DNA). Centrifugar o material coletado a 2500 rpm (velocidade 4) durante 20 min para separar o creme de leucócitos (uma camada clara facilmente visível e que será utilizada para extrair p DNA);
2. Após obter o creme de leucócitos, o mesmo poderá ser congelado a -20°C com alguns ml de hemácias, para posterior extração de DNA. O material pode ser estocado nestas condições por tempo indeterminado. Neste caso após descongelar o material novamente realizar a extração sem congelar o material novamente, pois haveria uma redução no material a ser extraído;
3. Em um tubo de centrifuga graduado em 15ml colocar o creme de leucócitos obtido na centrifuga de 10ml de sangue e completar o volume para 10ml com TKM1 (solubilização da membrana);
4. Adicionar 125 μl de IGEPAL CA-630 (substitui o NONIDET P-40). Os dois reativos têm a função de lisar os leucócitos para a liberação do DNA;
5. Inverter o tubo firmemente 7 vezes para misturar bem o detergente;
6. Centrifugar a 2500 rpm por 20min;
7. Desprezar o sobrenadante deixando escorrer, virando o tubo levemente para deixar no tubo somente o precipitado;
8. Completar novamente para 10ml de volume com TKM1 e re-suspender o precipitado com pipeta de Pasteur e finaliza levando ao vortex;
9. Centrifugar a 2500 rpm por 20min;
10. Desprezar o sobrenadante. As etapas das 8 - 10 serão realizadas por 3 vezes ou até limpar o material, a finalidade da lavagem do material visa a obtenção de um sedimento limpo;
11. Adicionar 800 μl de TKM2, ressuspender delicadamente o precipitado com micropipeta (1000 μl) e transferir a solução para um eppendorf;
12. Adicionar 50 μl de SDS (sal detergente) a 10% a misturar;
13. Incubar no banho Maria a 55°C pelo menos 2h ou durante uma noite toda (solubilização e homogeneização);
14. Tirar do banho Maria e adicionar 300 μl de solução saturada de NaCl (6m) e misturar bem (precipitado de proteína);

APÊNDICE C

PROTOCOLO PARA EXTRAÇÃO DE DNA MODIFICADO POR LAHIRI E NURNBERGER (CONTINUAÇÃO)

15. Centrifugar a 12000 rpm por 20min (precipitado das proteínas) DNA- sobrenadante e proteína – precipitado;
16. Virar o sobrenadante para um tubo de ensaio. No tubo como sobrenadante juntar 2 volumes de etanol 100% (renaturação do DNA), em relação ao volume do sobrenadante tampar o tubo de ensaio e inverte-lo várias vezes até ocorrer a precipitação do DNA. O etanol é utilizado **GELADO**, devendo ser mantido em congelador, pois quanto menor sua temperatura melhor será a precipitação do DNA;
17. Pescar o DNA utilizando micropipeta com ponteira (1000 µl) de ponta cortada e colocar em um eppendorf;
18. Lavar o DNA obtido com etanos 70%, dispensando posteriormente o etanol. O etanol tem como finalidade lavar o DNA obtido. Se o DNA estiver escuro, pode lavar com o etanos 70% por até 3 vezes;
19. Colocar o eppendorf com o DNA na estufa em temperatura de 37°C. O tempo será o suficiente para que ocorra a evaporação do etanol;
20. Ressuspender o DNA em 200 µl de tampão TE. O tampão TE é conservante do DNA;
21. Levar a banho-maria a 55°C por 45min ou até 3 dias, obtendo-se uma suspensão mais viscosa;
22. Deixar na geladeira por 3dias e verificar a concentração de DNA por densidade ótica. Essa solução corresponde a uma solução estoque. A mesma pode ser diluída com água bidestilada ou TE para experimentos que utilizem DNA;
23. Estocar a -20°C. Se o material não for utilizado no momento ele poderá ser estocado e utilizado posteriormente.

APÊNDICE D

ARTIGO PUBLICADO: *ADRB2* GLN27GLU POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH ADIPOSITY INDICATORS AND IL-10 IN ADOLESCENTS***ADRB2* GLN27GLU POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH ADIPOSITY INDICATORS AND IL-10 IN ADOLESCENTS**POLIMORFISMO *ADRB2* GLN27GLU ASSOCIADO A INDICADORES DE ADIPOSIDADE E IL-10 EM ADOLESCENTESPOLIMORFISMO *ADRB2* GLN27GLU ASOCIADO A INDICADORES DE ADIPOSIDAD E IL-10 EN ADOLESCENTESORIGINAL ARTICLE
ARTIGO ORIGINAL
ARTÍCULO ORIGINAL

Incare Correa de Jesus¹
(Physical Education Professional)
Lupe Furtado Alle²
(Biologist)
Luciane Viater Tureck³
(Biologist)
Larissa Rosa da Silva³
(Physical Education Professional)
Wendell Arthur Lopes⁴
(Physical Education Professional)
Frederico Bento de Moraes Junior¹
(Physical Education Professional)
Rosana Bento Radominski⁵
(Physician)
Jorge Mota⁶
(Physical Education Professional)
Claudia Regina Cavaglieri⁷
(Physiologist)
Neiva Leite^{1,6}
(Physician and Physical Education Professional)

1. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Department of Physical Education, Curitiba, PR, Brazil.
2. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Department of Genetics, Curitiba, PR, Brazil.
3. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Department of Physical Education, Marechal Cândido Rondon Campus, Paraná, PR, Brazil.
4. Universidade Estadual de Maringá (UEM), Department of Physical Education, Maringá, PR, Brazil.
5. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor de Ciências da Saúde, Curitiba, Paraná, Brazil.
6. Universidade do Porto, Faculdade do Esporte, Porto, Portugal.
7. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Educação Física, Campinas, SP, Brazil.

Correspondence:

Incare Correa de Jesus
Quality of Life Center, Department of Physical Education (UFPR)
Rua Coração de Maria, 92, Jardim Botânico, Curitiba, PR, Brazil.
80215-370.
asp.incare@hotmail.com

**ABSTRACT**

Introduction: Studies of association between obesity and genetic factors have demonstrated a significant contribution of polymorphisms related to body fat distribution and subclinical inflammatory process. **Objective:** To investigate the association between genotypes of the Gln27Glu polymorphism of the *ADRB2* gene and indicators of adiposity, inflammatory markers, metabolic parameters and parameters of physical fitness in overweight adolescents. **Methods:** A total of 44 male and female adolescents, aged between 13 and 17 years, with positive clinical diagnosis of overweight, were divided into two groups according to the Gln27Glu polymorphism genotypes of the *ADRB2* gene: a) Group of carriers of the 27Glu allele (Gln27Glu/Glu27Glu) (n = 22); b) Group of non-carriers of the 27Glu allele (Gln27Gln) (n = 22). Both groups were evaluated for body composition, sexual maturation, cardiorespiratory fitness variables and indicators of muscle strength. Basal glycemia and insulin, lipid profile and inflammatory profile were measured. Abdominal subcutaneous and visceral adiposities were evaluated by ultrasonography. Genotyping of the Gln27Glu polymorphism of the *ADRB2* gene was performed by the Taqman allelic discrimination assay. **Results:** The genotype frequency found was: Gln/Gln (n = 22) (50.0%), Gln/Glu (n = 18) (41.0%) and Glu/Glu (n = 4) (%). The frequency of the 27Glu allele was 29.5%. The group of adolescent carriers of the 27Glu allele of the *ADRB2* gene presented higher mean adiposity indicators (abdominal circumference, trunk fat mass and visceral fat), as well as lower IL-10 concentrations when compared to non-carriers. **Conclusions:** The 27Glu allele was associated with adiposity indicators in overweight adolescents, while subcutaneous abdominal fat exhibited an inverse relationship with inflammatory variables and maximum oxygen uptake, which may result in more damage to health. **Level of evidence III; Case-control study.**

Keywords: Polymorphism, genetic; Obesity, abdominal; Physical fitness; Overweight; Adolescents.

RESUMO

Introdução: Estudos de associação entre a obesidade e fatores genéticos têm demonstrado a significativa contribuição de polimorfismos relacionados à distribuição de gordura corporal e processo inflamatório subclínico. **Objetivo:** Investigar a associação entre os genótipos do polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* e indicadores de adiposidade, marcadores inflamatórios, parâmetros metabólicos e de aptidão física em adolescentes com excesso de peso. **Métodos:** Participaram 44 adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 13 e 17 anos, com diagnóstico clínico positivo de excesso de peso, divididos em dois grupos conforme os genótipos do polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2*: a) Grupo de portadores do alelo 27Glu (Gln27Glu/Glu27Glu) (n=22); b) Grupo de não portadores do alelo 27Glu (Gln27Gln) (n=22). Ambos os grupos foram avaliados quanto à composição corporal, maturação sexual, variáveis de aptidão cardiorespiratória e indicadores de força muscular. Foram dosados glicemia e insulina basais, perfil lipídico e perfil inflamatório. As adiposidades abdominais subcutânea e visceral foram avaliadas através de Ultrassonografia. A genotipagem do polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* foi realizada através do ensaio de discriminação alélica Taqman. **Resultados:** A frequência genotípica encontrada foi: Gln/Gln (n=22) (50,0%), Gln/Glu (n=18) (41,0%) e Glu/Glu (n=4) (9,0%). A frequência do alelo do 27Glu foi de 29,5%. O grupo de adolescentes portadores do alelo 27Glu do gene *ADRB2* apresentou maiores médias de indicadores de adiposidade (circunferência abdominal, massa gorda troncular e gordura visceral), assim como menores concentrações de IL-10 quando comparados aos não portadores. **Conclusões:** O alelo 27Glu apresentou associação com os indicadores de adiposidade em adolescentes com excesso de peso, assim como a gordura abdominal subcutânea demonstrou relação inversa com as variáveis inflamatórias e o consumo máximo de oxigênio, podendo resultar em maiores prejuízos à saúde. **Nível de evidência III; Estudo de caso-controle.**

Descritores: Polimorfismo genético; Obesidade abdominal; Aptidão física; Sobrepeso; Adolescentes.

RESUMEN

Introducción: Estudios de asociación entre la obesidad y factores genéticos han demostrado la significativa contribución de polimorfismos relacionados a la distribución de grasa corporal y proceso inflamatorio subclínico. **Objetivo:** Investigar la asociación entre los genotipos del polimorfismo Gln27Glu del gen *ADRB2* e indicadores de adiposidad, marcadores inflamatorios, parámetros metabólicos y de aptitud física en adolescentes con exceso de peso. **Métodos:** Participaron 44 adolescentes, de ambos sexos, con edad entre 13 y 17 años, con diagnóstico clínico positivo de exceso de peso, divididos en dos grupos según los genotipos del polimorfismo Gln27Glu del gen *ADRB2*: a) Grupo de portadores

ANEXOS

ANEXO A.....	228
ANEXO B.....	229
ANEXO C.....	230
ANEXO D.....	231
ANEXO E.....	232
ANEXO F.....	233

ANEXO A

CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - CEP/HC – UFPR



Curitiba, 03 de maio de 2013.

Ilmo (a) Sr. (a)
Neiva Leite
Universidade Federal do Paraná
Curitiba - PR

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que os documentos abaixo descritos, referente ao Projeto de Pesquisa intitulado: "INFLUENCIA DO POLIMORFISMO B2 NO METABOLISMO BASAL E FUNÇÃO PULMONAR EM OBESOS ASMÁTICOS E NÃO-ASMÁTICOS ", foram analisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 30 de abril de 2013.

- **Adendo ao projeto;**
- **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos Pais e Responsáveis** versão abril/2013;
- **Termo de Assentimento ao Adolescente** versão abril/2013.

Os referidos documentos atendem aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

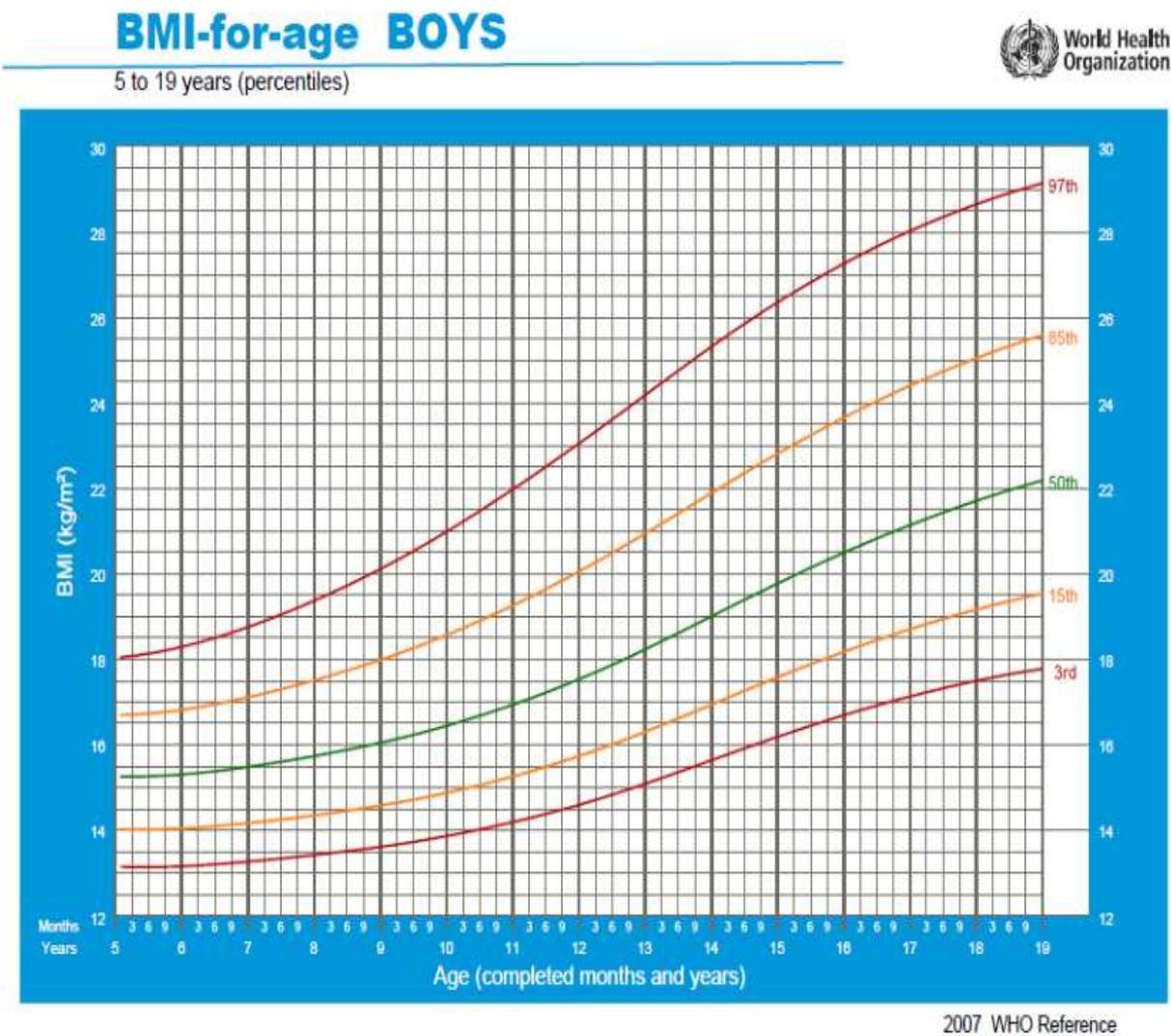
CAAE: 0063.0.208.000-11
Registro CEP: 2460.067/2011-03

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO B

CURVAS DE CLASSIFICAÇÃO DO IMC POR IDADE PARA MENINOS



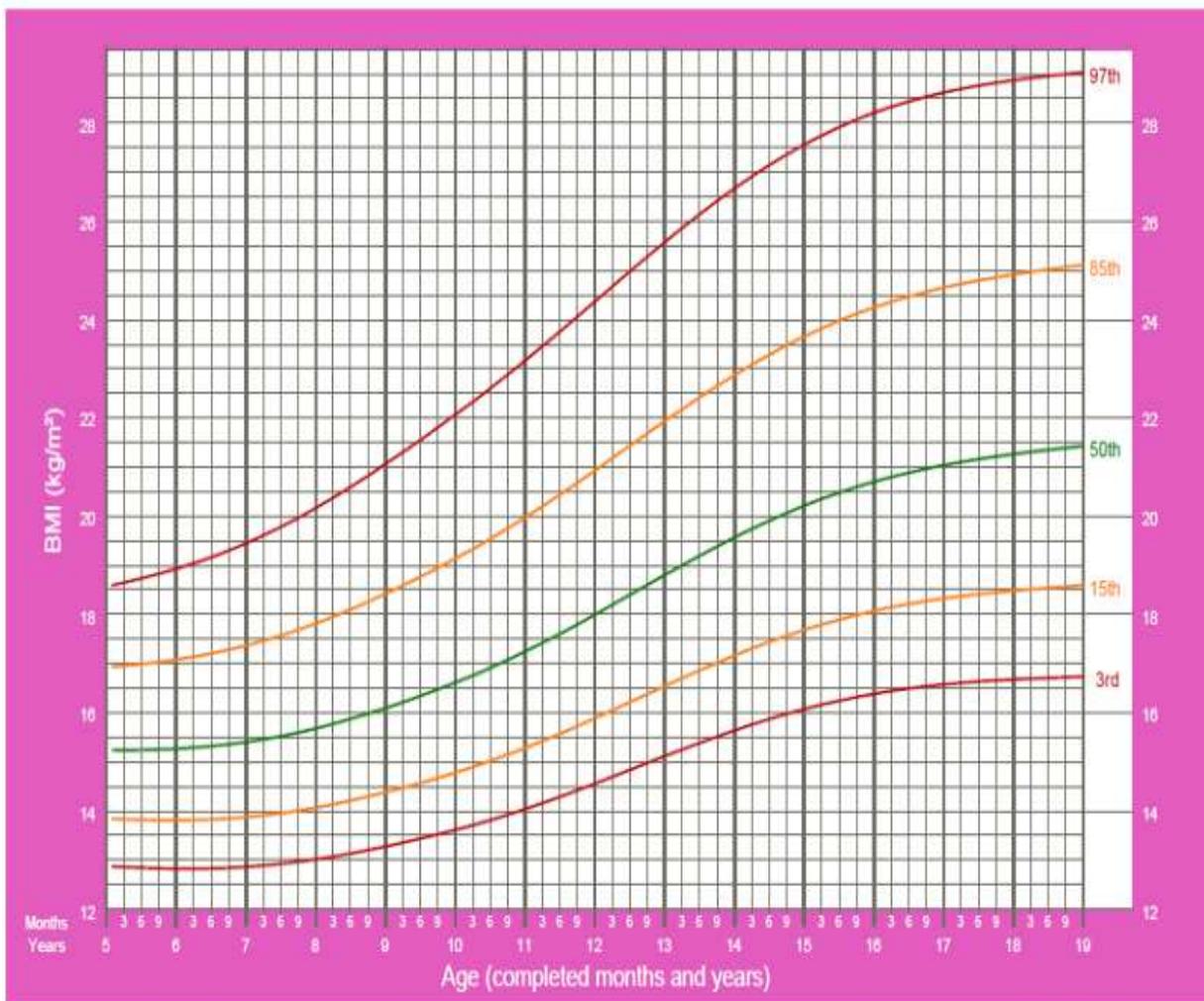
FONTE: OMS (2007).

ANEXO C

CURVAS DE CLASSIFICAÇÃO DO IMC POR IDADE PARA MENINAS

BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (percentiles)



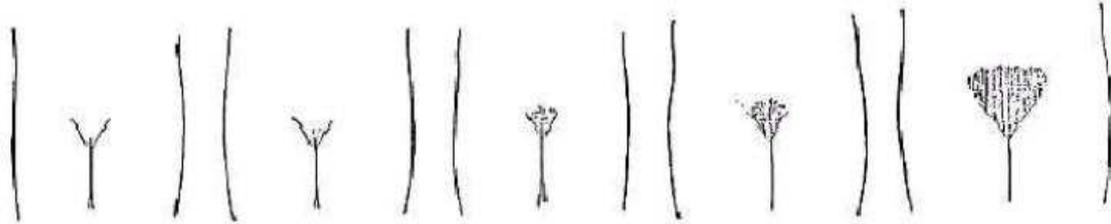
2007 WHO Reference

FONTE: OMS (2007).

ANEXO D

DESENVOLVIMENTO DO ESTÁGIO PUBERAL

FIGURA 7 – Cinco estágios do desenvolvimento de pêlos púbicos femininos em desenhos



FONTE: Adaptado de FAULKNER, R. A. **Maturation**. In: DOCHERTY, D. Measurement in pediatric exercise science. Canada: Human Kinetics, 1996, p. 151.

FIGURA 9 – Cinco estágios do desenvolvimento de pêlos púbicos masculino em desenhos



FONTE: Adaptado de FAULKNER, R. A. **Maturation**. In: DOCHERTY, D. Measurement in pediatric exercise science. Canada: Human Kinetics, 1996, p. 152.

FONTE: TANNER (1986).

ANEXO E**ESCALA DE BORG**

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

Escala RPE de Borg
© Gunnar Borg, 1970, 1985, 1994, 1998

FONTE: BORG (1998).

ANEXO F

TABELA DE LUSK

Analysis of the Oxidation of Mixtures of Carbohydrate and Fat.

R. Q.	Percentage of total oxygen consumed by:		Percentage of total heat produced by:		Calories per liter O ₂ .	
	Carbo- hydrate. (1)	Fat. (2)	Carbo- hydrate. (3)	Fat. (4)	Number. (5)	Logarithm. (6)
0.707	0	100.0	0	100.0	4.686	0.67080
0.71	1.02	99.0	1.10	98.9	4.690	0.67114
0.72	4.44	95.6	4.76	95.2	4.702	0.67228
0.73	7.85	92.2	8.40	91.6	4.714	0.67342
0.74	11.3	88.7	12.0	88.0	4.727	0.67456
0.75	14.7	85.3	15.6	84.4	4.739	0.67569
0.76	18.1	81.9	19.2	80.8	4.751	0.67682
0.77	21.5	78.5	22.8	77.2	4.764	0.67794
0.78	24.9	75.1	26.3	73.7	4.776	0.67906
0.79	28.3	71.7	29.9	70.1	4.788	0.68018
0.80	31.7	68.3	33.4	66.6	4.801	0.68129
0.81	35.2	64.8	36.9	63.1	4.813	0.68241
0.82	38.6	61.4	40.3	59.7	4.825	0.68352
0.83	42.0	58.0	43.8	56.2	4.838	0.68463
0.84	45.4	54.6	47.2	52.8	4.850	0.68573
0.85	48.8	51.2	50.7	49.3	4.862	0.68683
0.86	52.2	47.8	54.1	45.9	4.875	0.68793
0.87	55.6	44.4	57.5	42.5	4.887	0.68903
0.88	59.0	41.0	60.8	39.2	4.899	0.69012
0.89	62.5	37.5	64.2	35.8	4.911	0.69121
0.90	65.9	34.1	67.5	32.5	4.924	0.69230
0.91	69.3	30.7	70.8	29.2	4.936	0.69339
0.92	72.7	27.3	74.1	25.9	4.948	0.69447
0.93	76.1	23.9	77.4	22.6	4.961	0.69555
0.94	79.5	20.5	80.7	19.3	4.973	0.69663
0.95	82.9	17.1	84.0	16.0	4.985	0.69770
0.96	86.3	13.7	87.2	12.8	4.998	0.69877
0.97	89.8	10.2	90.4	9.58	5.010	0.69984
0.98	93.2	6.83	93.6	6.37	5.022	0.70091
0.99	96.6	3.41	96.8	3.18	5.035	0.70197
1.00	100.0	0	100.0	0	5.047	0.70303

Formula for
Column

(R. Q. = R)

$$(1) \quad \% = 100 \frac{R - 0.707}{0.293}$$

$$(2) \quad \% = 100 \frac{1.00 - R}{0.293}$$

$$(3) \quad \% = \frac{504.7 (R - 0.707)}{5.047 (R - 0.707) + 4.686 (1.00 - R)}$$

$$(4) \quad \% = \frac{468.6 (1.00 - R)}{5.047 (R - 0.707) + 4.686 (1.00 - R)}$$

$$(5) \quad \text{Calories} = 4.686 + \frac{R - 0.707}{0.293} \times 0.361$$

$$(6) \quad \text{Logarithm} = \log \text{ of Column 5}$$

FONTE: LUSK (1924).