

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
ÁREA DE FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

ANY CAROLINE DE ALMEIDA

EFEITOS ANTI OBESIDADE E ANSIOGÊNICO DA PRÁTICA PRECOCE DE
NATAÇÃO COM SOBRECARGA EM RATAS SUBMETIDAS À DIETA OCIDENTAL

PONTA GROSSA
2022

ANY CAROLINE DE ALMEIDA

EFEITOS ANTI OBESIDADE E ANSIOGÊNICO DA PRÁTICA PRECOCE DE
NATAÇÃO COM SOBRECARGA EM RATAS SUBMETIDAS À DIETA OCIDENTAL

Dissertação apresentada para obtenção do título
de Mestre em Ciências Biomédicas na
Universidade Estadual de Ponta Grossa. Área de
concentração: Fisiologia e Fisiopatologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Machado Ferro
Coorientadora Prof^a. Dr. Dionízia Xavier
Scomparin

PONTA GROSSA
2022

A4477 Almeida, Any Caroline de
Efeitos antiobesidade e ansiogênico da prática precoce de natação com sobrecarga em ratas submetidas à dieta ocidental / Any Caroline de Almeida. Ponta Grossa, 2022.
87 f.

Dissertação (Ciências Biomédicas - Área de Concentração: Fisiologia/Fisiopatologia do Sistema Nervoso Central), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Machado Ferro. Coorientadora:
Profa. Dra. Dionizia Xavier Scomparin.

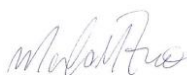
1. Transtorno mental. 2. Obesidade. 3. Exercício físico. 4. Dieta ocidental. I. Ferro, Marcelo Machado. II. Scomparin, Dionizia Xavier. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Fisiologia/Fisiopatologia do Sistema Nervoso Central. IV. T.

CDD:613.25

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA 01/2022 DA MESTRANDA ANY CAROLINE DE ALMEIDA REALIZADA NO DIA 24 DE FEVEREIRO DE 2022, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos vinte e quatro dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte dois, às 14h00min, em conformidade como Art.2º da portaria CAPES n. 36 de 19 de março de 2020, através do sistema de web conferencia da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) via plataforma GoogleMeet – NUTEAD/UEPG, em seção pública, sob a presidência do **Prof. Dr. Marcelo Machado Ferro** reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Biomédicas da mestranda **Any Caroline de Almeida** na linha de pesquisa Fisiopatologia do Sistema Nervoso Central, constituída pelos demais Doutores (membros titulares): Prof. Dr. **Luiz Cláudio Fernandes – Fisiologia/UFPR** e Prof. Dr. **Nilo Massaru Okuno – Educação Física/UEPG**. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem a defesa da dissertação de Mestrado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título da dissertação avaliada foi: **“O Impacto do Exercício Físico no Comportamento e no Tecido Adiposo Visceral em Ratas com Obesidade Induzida”** Encerrada a defesa, e após reunião, a banca comunicou o resultado final da avaliação da dissertação como **Aprovada**. Considerado requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, a aluna deverá entregar uma cópia da versão final, no prazo estipulado no item 8 da IN01/2015, referente a defesa de dissertação com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Para a obtenção do título de mestre, o aluno terá até 6 meses, após a data da defesa da sua dissertação, para apresentar ao Colegiado a carta de submissão do seu artigo em revista indexada no estrato mínimo B3 dentre os periódicos indicados pela área de Ciências Biológicas II vigente. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Alteração de título: Sim. Sugestão: Efeitos antiobesidade e ansiogênico da prática precoce de natação com sobrecarga em ratas submetidas à dieta ocidental.



Prof. Dr. Marcelo Machado Ferro – Biologia Geral/UEPG



Prof. Dr. Luiz Claudio Fernandez – Fisiologia/UFPR



Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno – Educação Física/UEPG

Ponta Grossa, 24 de fevereiro de 2022.

Dedico este trabalho aos meus pais, Ramon Claudio Pereira e Angela Mari Karmazim Pereira, os quais não mediram esforços para que esse sonho fosse possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Ramon e Angela, que sempre buscaram o impossível para que eu pudesse alcançar os meus objetivos, aos meus irmãos Ramon Claudio Pereira Filho e Keyrreson Pereira e minha amada vó Maria de Lourdes.

Aos meus amigos, Isabel Ristow, Nicolas Mayer pela grande parceria e paciência nesse percurso.

Agradeço aos que me ajudaram a tornar esse projeto possível, à mestrandia Tayná Banckes e os alunos de iniciação científica Isabela Buczak, Joana Bergamo, Otavio Pereira, Mateus Cereijo, Aline Rebonato, Lethicia Bueno, Ana Freire, e Alison Dias.

Agradeço aos professores Marcelo Machado Ferro e Dionizia Xavier Scomparin pela orientação ao longo dessa pós-graduação. Aos Professores Leandro Martinez Vargas e ao Professor Guilherme Caetano pelos conselhos e incentivo.

RESUMO

A obesidade possui origem multifatorial mas com uma forte relação entre o consumo de alimentos com alta densidade calórica, aliado ao estilo de vida inativo. Se caracteriza pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, causando uma inflamação sistêmica de baixo grau. Esse ambiente inflamado acarreta doenças metabólicas, além de alterações comportamentais, como depressão, ansiedade e problemas de memória. A dieta ocidental (DO) é composta por alimentos palatáveis, que desencadeiam a hiperfagia, resultando em um balanço calórico positivo e hipertrofia dos adipócitos. Estudos indicam a eficiência da prática de exercícios físicos para ao emagrecimento, melhoria do bem-estar cognitivo e do condicionamento físico. O objetivo desse trabalho foi analisar a influência do exercício físico precoce em diferentes volumes semanais de execução no desenvolvimento da obesidade e no comportamento de ratas submetidas à dieta obesogênica. Foram utilizadas 70 ratas fêmeas da linhagem Wistar, divididas em 3 grupos ração e 3 grupos DO: ração-sedentário (RS), ração-exercício esporádico (RE), ração-exercício regular (RR), dieta sedentário (DS), dieta-exercício esporádico (DE) e dieta-exercício regular (DR). Os grupos exercitados realizaram natação com sobrecarga (5% do peso corporal), por 45 minutos em cada sessão. Os grupos RR e DR realizaram os exercícios 5 dias por semana e os grupos RE e DE 1 dia por semana. Os testes comportamentais realizados, verificaram o comportamento do tipo depressivo, ansioso e relacionados a memória. As ratas foram submetidas ao teste de labirinto em cruz elevado (LCE), campo aberto (CA), reconhecimento de objetos (RO), *splash test* (ST) e nado forçado (NF). A DO aumentou o total de estoques de gorduras dos animais DS em 132%, enquanto os exercícios atenuaram esse ganho em 35 (DR) e 23% (DE). Ainda, a porcentagem de gordura do grupo DR foi significativamente menor do que do grupo DS (6,3 e 9,8%, respectivamente). A DO também aumentou o peso final das ratas em 60%, o que foi parcialmente atenuado pelo exercício (DE: 31 e DR 38 % mais pesados que o grupo RS). As ratas obesas apresentaram concentração plasmática de triglicérides 55% maior do que as controle (RS), mas o exercício regular (DR) foi mais efetivo em atenuar esse ganho (DR: 34% menor que DS) do que exercício esporádico (DE: 15% menor que DS). Não encontramos diferenças significativas nas concentrações sanguíneas de glicose, colesterol e TNF- α entre os grupos. Os animais exercitados apresentaram comportamento do tipo ansioso, houve redução de aproximadamente 43% do tempo nos braços abertos dos grupos DE e DR no LCE. Houve também aumento na ingesta calórica dos animais DE e DR. Os animais DS apresentaram leve comportamento do tipo depressivo apenas no ST, com redução de 67% do tempo de *grooming*, se comparado ao grupo RS, mas não houve diferenças no NF. Os testes de CA e as entradas no braço fechado do LCE demonstram que não houve alterações na motilidade dos animais. Não encontramos diferenças significativas no teste de RO. O exercício regular foi mais efetivo do que o esporádico em atenuar o aumento dos estoques de gordura, concentrações de triglicérides dos animais. O exercício aumentou o consumo de alimentos hiperpalatáveis, mas sem afetar o ganho de peso final, o que pode estar associado ao fato de serem usadas fêmeas e ao estresse do treino de natação, que parece ter provocado um comportamento tipo-ansioso. A obesidade não ocasionou alterações de mobilidade e

na memória, porém, parece ter induzido um leve comportamento tipo-depressivo dos animais sedentários.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno mental. Obesidade. Exercício Físico. Dieta Ocidental.

ABSTRACT

Obesity has a multifactorial origin but with a strong relationship between the consumption of foods with high caloric density, combined with an inactive lifestyle. It is characterized by excessive accumulation of adipose tissue, causing low-grade systemic inflammation. This inflamed environment leads to metabolic diseases, as well as behavioral changes such as depression, anxiety and memory problems. The western diet (OD) is composed of palatable foods, which trigger hyperphagia, resulting in a positive caloric balance and adipocyte hypertrophy. Studies indicate the efficiency of the practice of physical exercises for weight loss, improvement of cognitive well-being and physical conditioning. The objective of this work was to analyze the influence of early physical exercise in different weekly volumes of execution on the development of obesity and on the behavior of rats submitted to an obesogenic diet. Seventy female Wistar rats were used, divided into 3 food groups and 3 OD groups: sedentary diet (RS), sporadic exercise diet (RE), regular exercise diet (RR), sedentary diet (DS), diet-sporadic exercise (DE) and diet-regular exercise (RD). The exercised groups performed swimming, lasting 45 minutes each session. The RR and DR groups performed the exercises 5 days a week and the RE and DE groups 1 day a week. The behavioral tests performed verified depressive, anxious and memory-related behavior. The rats were submitted to the elevated plus maze (LCE), open field (CA), object recognition (RO), splash test (ST) and forced swimming (NF). OD increased the total fat stores of DS animals by 132%, while exercise attenuated this gain by 35 (DR) and 23% (DE). Furthermore, the percentage of fat in the DR group was significantly lower than in the DS group (6.3 and 9.8%, respectively). OD also increased the rats' final weight by 60%, which was partially attenuated by exercise (DE: 31 and DR 38% heavier than the RS group). Obese rats had 55% higher plasma triglyceride concentrations than control (RS), but regular exercise (DR) was more effective in attenuating this gain (DR: 34% lower than DS) than sporadic exercise (DE: 15 % less than DS). We found no significant differences in blood glucose, cholesterol and TNF- α concentrations between the groups. The exercised animals showed anxiety-like behavior, there was a reduction of approximately 43% of the time in the open arms of the DE and DR groups in the LCE. There was also an increase in the caloric intake of DE and DR animals. The DS animals showed mild depressive-like behavior only in the ST, with a 67% reduction in grooming time when compared to the RS group, but there were no differences in the NF. The AC tests and entries in the closed arm of the LCE demonstrate that there were no changes in the animals' motility. We found no significant differences in the OR test. Regular exercise was more effective than sporadic exercise in attenuating the increase in fat stores and triglyceride concentrations in the animals. The exercise increased the consumption of hyperpalatable foods, but without affecting the final weight gain, which may be associated with the use of females and the stress of swimming training, which seems to have provoked an anxious-like behavior. Obesity did not cause changes in mobility and memory, however, it seems to have induced a mild depressive-like behavior in sedentary animals.

KEYWORDS: Mental disorder. Obesity. Physical exercise. Western Diet.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1	OBESIDADE.....	12
2.2	DIETA OCIDENTAL	15
2.3	EXERCÍCIO FÍSICO	16
2.4	DEPRESSÃO	19
2.5	ANSIEDADE	22
2.6	MEMÓRIA	23
3	OBJETIVOS	26
3.1	OBJETIVO GERAL	26
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1	ANIMAIS	27
4.2	DESENHO EXPERIMENTAL	28
4.3	DIETA OCIDENTAL.....	28
4.4	EXERCÍCIO FÍSICO	29
4.5	TESTES COMPORTAMENTAIS	31
4.5.1	Teste De Labirinto Em Cruz Elevado	32
4.5.2	Teste De Campo Aberto	33
4.5.3	Teste De Reconhecimento De Objetos	34
4.5.4	<i>Splash Test</i>	35
4.5.5	Teste De Nado Forçado.....	36
5	DADOS BIOMÉTRICOS	38
5.1	EXAMES BIOQUÍMICOS.....	38
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
7	RESULTADOS.....	39
7.1	PESO FINAL DOS GRUPOS.....	39
7.2	GANHO DE PESO CORPORAL POR SEMANA	39
7.3	PORCENTAGEM DE GORDURA PERIOVARIANA.....	41
7.4	GORDURA MESENTÉRICA.....	42

7.5	GORDURA RETROPERITONEAL.....	43
7.6	SOMA DAS GORDURAS CORPORAIS.....	44
7.7	ÍNDICE DE LEE.....	45
7.8	CIRCUNFERÊNCIAS ABDOMINAIS.....	46
7.9	CONSUMO KCAL SEMANAL.....	46
7.10	GLICOSE.....	47
7.11	COLESTEROL.....	48
7.12	TRIGLICÉRIDES.....	48
7.13	TNF α	49
7.14	LABIRINTO EM CRUZ ELEVADA.....	50
7.15	CAMPO ABERTO.....	52
7.16	RECONHECIMENTO DE OBJETOS.....	53
7.17	SPLASH TEST.....	54
7.18	NADO FORÇADO.....	55
8	DISCUSSÃO.....	57
9	CONCLUSÃO	68
	REFERÊNCIAS	70
	ANEXO A – Carta de Aprovação CEUA.....	87

1 INTRODUÇÃO

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS, 2019) indicam que 60,3% dos brasileiros estão com excesso de peso, com maior índice entre as mulheres. Ainda, a porcentagem de obesos é de 26,8% em ambos os sexos.

O que caracteriza quadros de sobrepeso e obesidade, é o excesso de gordura corporal, o que causa complicações significativas (WEWEGE *et al.*, 2017). Esta condição provoca uma inflamação sistêmica de baixo grau, o que leva a doenças que compõem a síndrome metabólica, prejudicando a qualidade de vida e causando prejuízos a saúde pública (PRAVENEC *et al.*, 2011).

O estilo de vida sedentário e a falta de exercícios físicos são evidenciadas como os principais vilões no aumento dos casos de obesidade. Na atualidade, encontramos um ritmo acelerado de vida e cada vez menos tempo para a preocupação com a saúde física e mental, tendo como consequência uma alimentação por *junk food* e lazer inativo. Alimentos hiperpalatáveis (alimentos super saborosos), são característicos de *junk foods*, são pobres em fibras, mas ricos em açúcares, gorduras e calorias (FEREIRA *et al.*, 2018).

Estudos com animais e humanos, realizando diferentes protocolos de exercício físico, têm obtido resultados satisfatórios na melhora da cognição e do comportamento emocional. Seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos promovem o bem-estar e uma melhora na qualidade de vida (PIETRELLI *et al.*, 2012).

Para facilitar a adoção e a manutenção de um protocolo de exercício físico, visando a melhora da qualidade de vida, as recomendações do *American College of Sports Medicine* incluem treinos de 3 a 5 vezes por semana de 30 a 60 min por dia, acumulando > 150 minutos de atividade moderada ou > 75 minutos de atividade vigorosa de exercícios aeróbicos envolvendo grandes grupamentos musculares e com MET (múltiplos de equivalentes metabólicos), medida que estimula o gasto energético da atividade, de 500 a 1000 por semana. Para exercícios neuromusculares, o recomendado é de 2 a 3 vezes de treinos para cada grupamento muscular (ACSM, 2014).

Contudo, dados epidemiológicos revelam que a maioria da população adulta não consegue cumprir essas diretrizes recomendadas e que essa falha no comprometimento está relacionada à falta de tempo (KEATING *et al.*, 2017).

Aproximadamente 40% da população brasileira se encontra insuficientemente ativa, com maior proporção de mulheres se comparado aos homens (PNS, 2019). Para sanar tal revés, praticar exercícios físicos no tempo remanescente aparece como uma solução bastante simples, mas, ingênua. Porém, não basta o indivíduo realizar apenas 1 hora diária de exercícios e permanecer inativo fisicamente ao longo do dia. Os malefícios dessa inatividade voltam a se equiparar ao sedentarismo. Além da prática regular de exercícios, é essencial manter uma vida ativa no cotidiano (EKELUND *et al.*, 2020).

Para melhor estudar as complicações advindas do excesso de gordura corporal, modelos animais como os de dieta ocidental ou dieta de cafeteria são utilizados como estratégia para mimetizar os efeitos da obesidade humana em outros animais. Esses modelos são constituídos de uma alimentação saborosa que desencadeia mecanismos que estimulam a hiperfagia (ingesta exagerada), elevando as concentrações de triglicérides, colesterol e insulina, acarretando o acúmulo excessivo de gorduras (LEIGH; KENDIG; MORRIS, 2019), além do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como hipertensão, alguns tipos de câncer e transtornos mentais, como a depressão e ansiedade (DISHMAN *et al.*, 2006; LUPPINO *et al.*, 2010; WEGNER *et al.*, 2014; ABESO, 2018)

Há evidências de que o exercício físico regular possui efeito benéfico no cérebro, aumentando a angiogênese, neurogênese e plasticidade sináptica, exercendo melhoras sobre a depressão, ansiedade, qualidade do sono, aumentando a síntese e liberação de dopamina e promovendo o bem-estar (GOKDEMIR *et al.*, 2019). Em um estudo realizado por Rafael *et al.* (2015) concluiu que as pessoas mais ativas fisicamente e com uma alimentação saudável, apresentam menores sintomas depressivos e ansiosos. O exercício físico é um ótimo aliado na prevenção e auxílio no tratamento de doenças cardiovasculares em idosos, como observado no estudo de Da Silva, Krenczynski, Nunes (2010). Nos estudos com animais, Motaghinejad *et al.* (2016) conclui que o exercício físico induz à síntese de fatores de proteção no cérebro contra a ansiedade e depressão em ratos submetidos ao vício de nicotina. Ozbeyli *et al.*, (2015) verificaram que o exercício físico diminui a deterioração de cognitiva e comportamentos do tipo ansioso e depressivos em ratos expostos ao estresse agudo.

Assim, esse trabalho se justifica pelo levantamento de informações sobre os potenciais efeitos benéficos do início precoce da prática de exercício físico, ainda na

infância, antes e em conjunto com a exposição à uma dieta hipercalórica, como a à dieta ocidental. Esta introdução precoce não é abordada na literatura até o momento, principalmente considerando o modelo animal de obesidade em roedores fêmeas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 OBESIDADE

A obesidade, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, é considerada como uma doença sistêmica (CAPURON, MILLER, 2011; VALTONEN *et al.*, 2012), que tem seu desenvolvimento relacionado à predisposições genéticas (LALANZA; SNOEREN, 2021), superavit calórico (maior consumo calórico com menor gasto), inatividade física, estresse (LO *et al.*, 2008; TORRES, NOWSON, 2007; ABESO, 2016) e fatores ambientais (viver em áreas urbanas, lazer inativo) (MATTE, FOSTER, 2014; LALANZA, SNOEREN, 2021).

A alimentação por *junk foods* é um fator de risco para a obesidade. Estes são alimentos hiperpalatáveis (alimentos altamente atrativos devido ao seu sabor intenso), os quais reduzem a sensação de saciedade e ativam o sistema de recompensa, responsável por sensações de prazer. Estes alimentos possuem alto índice energético, que estimula a secreção de insulina em cada consumo, favorecendo o acúmulo de gordura corporal (TORRES, NOWSON, 2007; LO *et al.*, 2008; LALANZA, SNOEREN, 2010; FARDET, FÈVE, 2013; WESTER, LAMBERTS, VAN ROSSUM, 2014; VAN ROSSUM, 2017).

A forma comumente mais utilizada para cálculo para verificação de peso ideal é realizada pelo IMC, peso (Kg) dividido pela altura (m) ao quadrado (JOKELA *et al.*, 2014; MILANESCHI *et al.*, 2019). Segue as classificações do IMC (TABELA 1):

TABELA 01 – TABELA DE CLASSIFICAÇÃO DE ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA.

IMC (Kg/m ²)	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE DOENÇA
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5 – 24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado

Fonte: A autora

A obesidade, principalmente na região central do tronco, ocasiona uma inflamação crônica de baixo grau. Os estoques de gorduras viscerais e subcutâneas,

aumentam excessivamente, obstruem os vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição, prejudicando seu funcionamento e ocasionando a apoptose (OHKAWARA *et al.*, 2007; VERHEGGEN *et al.*, 2016; CHIN *et al.*, 2016). As células do sistema imunológico, como monócitos e células T CD4 e CD8, infiltram o tecido adiposo branco, desencadeando a liberação de mediadores pró-inflamatórios (OSBORN, OLEFSKY, 2012; WASINSKI *et al.*, 2013; CASTANON, LASSELIN, CAPURON, 2014; ANDRÉ *et al.*, 2017; ONOGI *et al.*, 2017; MILANESCHI *et al.*, 2019). Esse ambiente inflamatório participa do desenvolvimento da resistência à insulina (POIRIER *et al.*, 2006; PETRY, *et al.*, 2008; FLEGAL *et al.*, 2013). A inflamação periférica se estende até o encéfalo, afeta o hipocampo e o córtex (MILANESCHI *et al.*, 2019), alterando o feedback negativo do eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), originando vários problemas sistêmicos relacionados a obesidade (PACE, MILLER, 2009; CAPURON, MILLER, 2011; MILANESCHI *et al.*, 2019).

O excesso de cortisol e a inflamação sistêmica são as causas iniciais para a desregulação do eixo HPA, que dessensibiliza os receptores de cortisol, prejudicando ainda mais o feedback negativo do eixo HPA, causando neurotoxicidade aos circuitos de produção de catecolaminas, as quais são responsáveis pela produção dos fatores neurotróficos derivados do encéfalo (BDNF). Com a produção de novos neurônios prejudicada, a síntese de catecolaminas fica defasada em circuitos neuronais específicos que acarretam a depressão e a ansiedade (BORNSTEIN, SCHUPPENIES, WONG, LICINIO, 2006; KRISHNAN, NESTLER, 2010; CAPURON, MILLER, 2011; MILANESCHI *et al.*, 2019).

Quando há excesso crônico de alimentação, as células da micróglia - células do sistema imunológico do cérebro- e astrócitos, são ativados e produzem citocinas inflamatórias, que prejudicam as redes de neurotransmissores desencadeando desordens energéticas responsáveis pelo desenvolvimento da obesidade. Essas citocinas inflamatórias, vindas das células do sistema imunológico do SNC, provocam inflamação hipotalâmica, causando redução de fluxo sanguíneo e diminuição do volume hipocampal, regiões essas responsáveis pelo humor e comportamento. Há também interferência no funcionamento homeostático do hipotálamo, afetando os sistemas de ingestão, armazenamento e dissipação de energia (REICHELT *et al.*, 2014; SINGH, 2014; ANDRÉ *et al.*, 2017; OGRODNIK *et al.*, 2019; LÉON, NADJAR, QUARTA, 2021)

Na obesidade, ocorrem disfunções nos hormônios que controlam a fome, como a grelina, que é secretada pelo estômago e é oxigena; e nos que controlam a saciedade, como a leptina a qual é anorexígena e secretada pelos adipócitos. Suas funções incluem a supressão do apetite no hipotálamo, regulação do humor e do eixo HPA. Indivíduos obesos apresentam elevadas quantidades de leptina no sangue, porém não há atividade anorexígena, devido as citocinas inflamatórias presentes no cérebro, tornando o hipotálamo resistente a esse hormônio (BORNSTEIN, SCHUPPENIES, WONG, LICINIO, 2006; LO *et al.*, 2008; CAPURON, MILLER, 2011). Em disfunção, esses hormônios ocasionam a hiperfagia (comer excessivamente), pois fazem parte do sistema de recompensa. As vias responsáveis pelos sinais do sistema de recompensa são dopaminérgicas mesolímbicas originárias da área tegmental ventral (VTA) e innervado pelo núcleo accumbens (NAc). A dopamina é a precursora da motivação pelo alimento e o prazer é mediado por transmissão mesolímbica de opioides. Os neurônios dopaminérgicos VTA, região responsável por regular a recompensa, são ativados por meio do hipotálamo lateral, por meio de vias de orexina, ambos possuem receptores para leptina. Quando ocorre aumento de peso, diminuem os comportamentos de recompensa, devido ao aumento de leptina, quando há restrição calórica, com diminuição das concentrações de leptina, ocorre aumento dos comportamentos de recompensa (MONTELEONE; MAJ, 2012).

As formas de tratamento da obesidade envolvem uma série de ações que devem ser realizadas mutuamente envolvendo a prática de exercício físico, reeducação alimentar e dieta hipocalórica, visando a diminuição das doenças ocasionadas pela obesidade. Outras formas a serem utilizadas são a farmacológica e a cirurgia bariátrica (FONSECA-JUNIOR *et al.*, 2013; ABESO, 2016).

Para os estudos deletérios da obesidade, os modelos de roedores, principalmente ratos, são validados para a indução de obesidade com dieta ocidental. A dieta ocidental é o modelo que mais se assemelha a alimentação humana moderna, alimentos palatáveis e com alto teor de gordura (NILSSON *et al.*, 2012; LEIGH *et al.*, 2019; LALANZA, SNOEREN, 2021). Este modelo de obesidade em ratos tem seu uso justificado por atender critérios de validade preditiva, de face e de construto para o estudo do desenvolvimento das alterações metabólicas e comportamentais associadas à doença, assim como a possíveis tratamentos preventivos ou terapêuticos.

Este modelo em ratos da linhagem Wistar obedece a critérios de validade estabelecidos por Willner (1984):

- Validade preditiva: quando o efeito de um tratamento no modelo reproduz o efeito deste tratamento em humanos;
- Validade de face: semelhanças fisiológicas, anatômicas, neuropatológicas e comportamentais observadas no modelo animal e no humano
- Validade de construto: mecanismos envolvidos no desenvolvimento dessas manifestações são similares em animais e humanos;

A validade de construto do modelo é devida a ingestão dos mesmos alimentos palatáveis e ultraprocessados que os humanos utilizam, os *junk foods*. Essas causam metabólicas e comportamentais são as mesmas, hiperfagia, acúmulo de gordura corporal e problemas metabólicos.

Em relação à validade de face, a dieta ocidental também ocasiona, além das alterações metabólicas, modificações neurocomportamentais, como as discutidas nesse estudo, tanto em humanos quanto em animais (LALANZA; SNOEREN, 2021). Ainda, os testes comportamentais realizados com os ratos são justificados pelas suas capacidades cognitivas, comportamentos aditivos, impulsividade e estrutura social (LALANZA; SNOEREN, 2021).

A validade preditiva do estudo, adaptada a este trabalho, é a de que a prática regular de exercícios físicos possa ser eficiente em prevenir e tratar dislipidemias (SOARES *et al.*, 2018) além de ser efetivo na prevenção e tratamento da obesidade em animais e humanos (ABESO, 2016).

2.2 DIETA OCIDENTAL

Na atualidade, devido aos novos estilos de vida, os alimentos que mais predominam são ricos em açúcares, gorduras, sal e alta densidade calórica. Nesta seleção de alimentos se encontram os *junk food*, alimentos ultraprocessados, fazendo parte da dieta ocidental. A longo prazo, essas dietas influenciam no acúmulo excessivo de peso, alterações no metabolismo (NAZNI, 2014; VARLAMOV, 2017; ZINÖCKER, LINDSETH, 2018; CHRIST, LAUTERBACH, LATZ, 2019).

A dieta ocidental também pode ser chamada de alimentação inflamatória, pois como é rica em carboidratos e sem fibras, acarreta mudanças fisiológicas, modifica a

microbiota intestinal negativamente, causa disbiose intestinal, ocasionando a inflamação e distúrbios metabólicos (VARLAMOV, 2017; ZINÖCKER, LINDSETH, 2018) que levam à obesidade e o desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).

A alimentação altamente palatável e hipercalórica leva a desregulação dos mecanismos de controle de apetite, fazendo que o sistema de recompensa e prazer sejam mais ativos. O problema está na dessensibilização desse sistema, ocasionando a hiperfagia e compulsão alimentar (DE MACEDO; DE FREITAS; DA SILVA TORRES, 2016). Dietas ricas em gorduras saturadas são inflamatórias e fatores determinantes para o desenvolvimento da obesidade. O ácido araquidônico, um ácido graxo de cadeia longa presente na gordura saturada advinda de animais, se liga a receptores tipo Toll da micróglia (TLR4), o que estimula a produção de citocinas inflamatórias no cérebro, prejudicando os sistemas de controle da fome e saciedade (MILANSKI *et al.*, 2009; VELLOSO, 2009).

Devido aos números alarmantes de sobrepeso e obesidade a nível mundial e a todos os problemas de saúde pública que estes acarretam, há uma busca pelo melhor modelo de estudo para a obesidade. Nos últimos anos, se tem utilizado, e com sucesso, as obesidades induzidas por dieta. Esses modelos de dieta se assemelham à alimentação humana em várias características. A dieta ocidental está entre as dietas com maior eficiência para indução de obesidade nos animais (DE MACEDO; DE FREITAS; DA SILVA TORRES, 2016; BORTOLIN *et al.*, 2017).

2.3 EXERCÍCIO FÍSICO

Atividade física e exercício físico são termos comumente utilizados para se referir a prática de atividades corporais que visam a promoção da saúde e da qualidade de vida. No entanto, apesar dos meios informais de comunicação da ciência mencionarem esses termos como se fossem sinônimos, eles apresentam significados diferentes. Atividade física é qualquer atividade que não envolva periodização e período cíclico de realização, como as atividades do cotidiano, caminhadas para fins de deslocamento entre o trabalho e a casa, tarefas domésticas e laborais. Desde que a pessoa realize uma atividade que a obrigue a sair do estado de repouso, isso já pode ser considerado uma forma de atividade física. Já o exercício físico é considerado toda forma de atividade física realizada de modo planejado, sob a

orientação e ou supervisão de um profissional de Educação Física, e possui objetivos claros de manter ou desenvolver aspectos relacionados a saúde, desempenho físico e ou estética corporal (ACMS, 2014).

A ACMS (2014) recomenda que os exercícios físicos sejam contabilizados em múltiplos da taxa metabólica basal (MET), equivalente à energia suficiente para manter um indivíduo em repouso. Seu consumo é de 3,5 ml/kg/min, que pode ser representado por VO_2 , conceituado como máxima quantidade máxima de oxigênio que o organismo consegue absorver a cada respiração. As intensidades das atividades são classificadas da seguinte forma < 3 METs: leve, 3 a 6 METs: moderada e > 6 METs: vigorosa (COELHO-RAVAGNANI et al., 2013). Foi elaborada uma classificação de atividades, com base no MET de repouso, de acordo com a intensidade que é utilizada pela mesma, com objetivo de padronizar as classificações e as estimativas de gasto calórico. As atividades estão organizadas quanto ao seu tipo, objetivo, características específicas (FARINATTI, 2003; COELHO-RAVAGNANI et al., 2013).

Praticar exercícios físicos de forma regular é sinônimo de melhor qualidade de vida e está inversamente relacionado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, mortalidade prematura, síndrome metabólica, obesidade, câncer, diabetes melito tipo 2, depressão e declínio cognitivo (ACSM, 2014).

De acordo com a Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM), para ser considerado ativo fisicamente e obter os benefícios esperados, recomenda-se que um adulto pratique entre 150 a 300 minutos de exercícios aeróbios de intensidade moderada, ou de 75 a 150 min de intensidade vigorosa por semana, ou exercícios que quando somados proporcionem um gasto calórico semanal entre 500 e 1000 MET, que equivale a 1000 calorias por semana. A recomendação para exercícios de fortalecimento, com ênfase nos principais grupos musculares de duas a três vezes por semana (ACSM 2014). Atingir essas recomendações é importante para garantir que a pessoa obtenha o máximo de benefícios promovidos pela prática regular de exercícios físicos. No entanto, atingir a quantidade recomendada pode ser um tanto quanto difícil para muitas pessoas, principalmente indivíduos com alguma condição especial de saúde. Logo, o que importa é que o comportamento sedentário seja evitado a todo custo, pois esse pode comprometer diversas funções e sistemas vitais do organismo humano, de modo que toda e qualquer atividade física, mesmo que no

início não apresente um tempo de prática tanto alto, será considerado fundamental para a melhora de aspectos relacionados a saúde. O sedentarismo aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes e outras condições crônicas não transmissíveis (CASSILHAS; TUFIK; DE MELLO, 2016).

O exercício físico funciona como um potente protetor das funções cognitivas, previne doenças e preserva as funções neurais com eficiência, induz adaptações positivas para a cognição, como a neuroplasticidade. As modificações cerebrais são o aumento da vascularização e fluxo sanguíneo, melhorando a oxigenação e abundância de nutrientes, colabora para a densidade da coluna dendrítica, acarretando uma potencialização a longo prazo aumentada, elevação nas concentrações de fatores de crescimento neurotróficos derivados do encéfalo, aumento do fator-1 de crescimento semelhante a insulina (IGF), aumento nas concentrações de serotonina, noradrenalina, acetilcolina, aumento de captação cortical de colina e densidade do receptor de dopamina (HÖTTING ; RÖDER, 2013). Outra adaptação positiva é o aumento do hipocampo, responsável pelas funções de memória (PEDERSEN, 2011).

Durante a prática de exercícios físicos, nosso sistema músculo-esquelético é o responsável por realizar os movimentos, gerar calor, oxidar lipídeos e produzir miocinas, devido a isso tem se estudado a importância do tecido muscular como órgão endócrino (PEKKALA *et al.*, 2013). As miocinas são substâncias que agem de forma parácrina ou endócrina. A produção das miocinas está relacionada a intensidade e ao dano muscular que o exercício ocasiona. Segue o quadro 01 com as principais miocinas:

QUADRO 01- PRINCIPAIS MIOCINAS E SUAS AÇÕES

(continua)

MIOCINA	ESTÍMULO	AÇÃO
Irisin	Exercício Físico	Escurecimento do tecido adiposo branco, aumenta o gasto energético, melhora a sensibilidade a insulina e induz perda de peso
BAIBA	Exercício Aeróbico	Escurecimento do tecido adiposo, oxidação lipídica, reduz resistência à insulina
Myostatin	Estilo de vida sedentário	Sarcopenia, resistência a insulina, acúmulo de gordura no fígado. Facilita o acúmulo de gordura corporal
Folistatin	Exercício Físico	Inibe a ação da miostatina, contribui para hipertrofia, reduz massa gorda, melhora a sensibilidade a insulina
FGF21	Exercício Físico	Aumenta a sensibilidade a insulina, reduz glicose plasmática e atua na lipólise
Apelin	Exercícios de Resistência	Anti-inflamatório, angiogênese, controle nos músculos cardíacos e pressão arterial

(conclusão)

Myonectin	Exercícios de Resistência	Aumenta a captação de lipídios pelo tecido adiposo e fígado, diminui a concentração plasmática de ácidos graxos livres
IL-6	Exercício Físico	Citocina pró-inflamatória associada à resistência à insulina na obesidade
IL-15	Aeróbico Agudo	Anti-inflamatório, reduz tecido adiposo visceral, melhora sensibilidade à insulina
SPARC	Exercícios Resistência	Inibe formação de tecido adiposo, aumenta liberação de insulina e otimiza a captação da glicose
BDNF	Exercício Físico	Aumenta a sensibilidade a insulina
METRNL	Exercícios de Resistência	Anti-inflamatório. Escurecimento do tecido adiposo branco e gasto energético através da oxidação da glicose
Decorin	Exercício de Resistência	Liga-se à miostatina inibe suas ações. Induz hipertrofia

BAIBA: β -aminoisobutyric acid; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; FFA: free fatty acid; FGF21: fibroblast growth factor 21; IL-6: interleukin 6; IL-15: interleukin 15; METRNL: meteorin-like protein; SPARC: secreted protein acidic and rich in cysteine. Fonte Adaptada: DE OLIVEIRA DOS SANTOS et al., 2021

Em termos cognitivos, a prática de exercícios físicos se mostra um eficiente aliado na diminuição de sintomas depressivos. Ainda não há uma determinação clara, de qual tipo de exercício seja mais efetivo, podendo ser treino de força ou aeróbico (CAREK, LAIBSTAIN, CAREK, 2011; STONEROCK *et al.*, 2015; RETHORST, TRIVEDI, 2013), mas sabemos que resulta em atenuações nas respostas ao cortisol, influenciando o eixo HPA, diminuindo os sintomas depressivos, além da indução da neurogênese, aumento nas concentrações de BDNF, IGF, revertendo a atrofia cerebral causada pelo estresse (WEGNER *et al.*, 2014).

2.4 DEPRESSÃO

Em 2017, havia aproximadamente 300 milhões de pessoas com depressão no mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017), o que a coloca entre as principais doenças incapacitantes da atualidade. Indivíduos que apresentam sintomas depressivos tem um risco de 58% para o desenvolvimento da obesidade e de indivíduos que já apresentam a obesidade, o risco para depressão é de 55% (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2015).

A depressão é um transtorno muito comum entre mulheres, principalmente em fases pré-menstrual, pós-parto e perimenopausa, devido aos efeitos fisiológicos da redução da secreção do estrogênio. Uma em quatro mulheres e um a cada seis homens passam pela doença ao longo da vida (KRISHNAN, NESTLER, 2010; HU *et al.*, 2017; WADA *et al.*, 2018; MILANESCHI *et al.*, 2019).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-5 (2014) considera o transtorno depressivo maior como clássico entre os transtornos depressivos. Este tem impactos negativos claros nas demonstrações de afeto, funções cognitivas e ações neurodegenerativas. Os sintomas mais comuns são humor deprimido, perda de prazer e interesse, alterações no apetite, sentimento de culpa, alterações no peso, perturbações no sono, alterações psicomotoras, fadiga e pensamento sobre morte (MILANESCHI *et al.*, 2019).

A origem da depressão pode ser explicada por duas hipóteses. De acordo com a hipótese monoaminérgica dos transtornos de humor, a depressão ocorre devido a *déficits* nos sistemas modulatórios desses neurotransmissores. Devido a isso, alguns medicamentos para o tratamento da doença são reguladores de monoaminas. Outra hipótese estudada é a Diátese-Estresse, a qual tem fundo genético. Nesta hipótese a disfunção se encontra no eixo HPA, devido a influências genéticas e ambientais (WEGNER *et al.*, 2014; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017)

Para o tratamento da depressão são utilizados sináptica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000; SANTOS *et al.*, 2006; BEAR, CONNORS, PARADISO, 2017):

- Psicoterapia: tem como objetivo mudar a visão pessimista do indivíduo em relação ao seu estado emocional, esta pautada no controle cognitivo cortical sobre os padrões de circuitos perturbados;
- Antidepressivos tricíclicos: são fármacos que bloqueiam a recaptação de noradrenalina e de serotonina por seus transportadores;
- Inibidores da monoamina oxidase (MAO): são fármacos que reduzem a degradação enzimática de serotonina e de noradrenalina;
- Lítio: é um cátion monovalente que tem passagem livre pelos canais de sódio neuronais, ele previne a renovação normal de fosfatidilinositol (PIP₂), um importante precursor de uma molécula originada a partir de um segundo mensageiro, gerado após a ativação de receptores para neurotransmissores ligados a proteína G e interfere nas ações da adenilato-ciclase e de glicogênio sintase-quinase, enzima crítica para o metabolismo celular. É utilizado como um potencializador de antidepressivos;
- Carbamazepínicos: tem seu mecanismo de ação na redução do influxo de sódio, facilitando o efluxo de potássio, inibição dos canais de cálcio e redução da

liberação de aminoácidos excitatórios. Seus efeitos são noradrenérgicos, dopaminérgicos e moduladores do sistema GABAérgico

- IRSS: têm como mecanismo de ação aumentar a eficiência das sinapses noradrenérgica e serotoninérgica, gerando a hipótese monoaminérgica da depressão, que sugere que os sintomas sejam causados pela redução dessa eficiência.

Indivíduos depressivos apresentam um quadro de inflamação sistêmica. As concentrações aumentadas de citocinas originam desordens no metabolismo de neurotransmissores, acarretando a atrofia, esta por sua vez, ocasiona perda de células de neurônios em locais importantes, como no sistema límbico e amígdala, responsáveis por comportamentos emocionais, assim como no córtex pré-frontal e no hipocampo (WEGNER *et al.*, 2014), alterando a produção, metabolismo e transporte de neurotransmissores importantes na regulação do humor e motivação, como a serotonina, dopamina e glutamato (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2015).

Concentrações elevadas de biomarcadores inflamatórios no corpo, como IL-1, IL-6 e TNF- α (PACE, MILLER, 2009; CAPURON, MILLER, 2011), prejudicam a sinalização do receptor de cortisol, acarretando a hiperatividade do eixo (HPA), a qual se caracteriza por liberações não adaptativas e não controladas de cortisol, mecanismo chave para o desenvolvimento de sintomas depressivos e possui relação com a obesidade. O cortisol em excesso e a inflamação instalada pela obesidade alteram a produção de BDNF, que diminui a produção das monoaminas. Esses são os principais fatores de ligação entre depressão, transtornos de ansiedade e a obesidade (AYALA, 2002; SALOMON, *et al.*, 2003; BORNSTEIN, SCHUPPENIES, WONG, LICINIO, 2006; PACE, MILLER, 2009; LAMERS *et al.* 2012; MILANESCHI *et al.*, 2019).

As citocinas inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo inflamado agem também no hipotálamo, interrompendo a sinalização da leptina. Esse hormônio tem ação anorexígena, com função de controle sobre o gasto de energia e regulação do humor, atuando na amígdala, modulando a neuroplasticidade no hipocampo e controle do eixo HPA. Com isso, o indivíduo, além de ficar hiperfágico, desenvolve sintomas de humor deprimido (BORNSTEIN, SCHUPPENIES, WONG, LICINIO, 2006; LAMERS *et al.* 2012; PENNINX *et al.*, 2013; JOKELA *et al.*, 2014; MILANESCHI *et al.*, 2019).

2.5 ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade são comuns e está entre os mais debilitantes problemas da saúde mental. A prevalência global varia entre 3,8 e 25% da população (XIAO, 2020). São comportamentos de vigília e medo constantes e a apreensão. Sendo o medo uma resposta instintiva emocional de ameaça ou perigo iminente e a ansiedade caracterizada por pensamentos de ameaças futuras. Entre os demais sintomas temos o sofrimento excessivo e recorrentes, preocupações persistentes, sintomas somáticos como cefaleias, dores abdominais, náuseas e vômitos (DSM-5, 2014). É um estado de vigilância constante e comportamentos defensivos (BABAEV; PILETTI CHATAIN; KRUEGER-BURG, 2018). Indivíduos que apresentam ansiedade possuem uma menor qualidade de vida, os riscos de mortalidade aumentam, principalmente, por doenças cardiovasculares (STONEROCK *et al.*, 2015).

De acordo com o DSM-5 (2014) os transtornos de ansiedade podem ser das seguintes categorias: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, agorafobia, fobias, transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo e transtorno de ansiedade social.

Evidências indicam que o excesso de estresse é um dos responsáveis pelos transtornos de ansiedade na vida moderna. O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) é liberado pelo hipotálamo para sinalização de eventos estressantes, este por sua vez ativa o HPA que leva a secreção de cortisol na corrente sanguínea. O estresse crônico tem sido associado a danos no hipocampo e na amígdala (FEDER, NESTLER, CHARNEY, 2009; ANTHONY *et al.*, 2014), regiões responsáveis por comportamentos ansiosos. Enquanto o hipocampo está envolvido no armazenamento de memória e, com isso, modulação do comportamento, além da participação no eixo HPA, a amígdala modula o conteúdo emocional do armazenamento de memória, e com isso as reações futuras em relação a estímulos aprendidos. As projeções da amígdala são as responsáveis pelos sintomas da ansiedade, originando as respostas autonômicas, motoras e comportamentais a estímulos aversivos, como a fuga ou o congelamento (KIM *et al.*, 2017; BABAEV, PILETTI CHATAIN, KRUEGER-BURG, 2018).

Os tratamentos de ansiedade incluem mudanças de hábitos de vida, como alimentação saudável, prática de exercícios físicos, fármacos e psicoterapia. Entre os fármacos, encontramos os antidepressivos ISRS e benzodiazepínicos. O GABA é um neurotransmissor de tamanha importância no SNC, devido ao seu caráter inibitório. Os

benzodiazepínicos, se ligam em sítios dos receptores GABA, tornando o receptor mais efetivo. Alguns fármacos podem trazer efeitos colaterais indesejáveis, como aumento de peso, hiperglicemia, hiperlipidemia e elevação da pressão arterial (ARAÚJO, MELLO, LEITE, 2007; WIPFLI, RETHORST, LANDERS, 2008; IGLESIAS, OLAYA, GÓMEZ, 2014; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

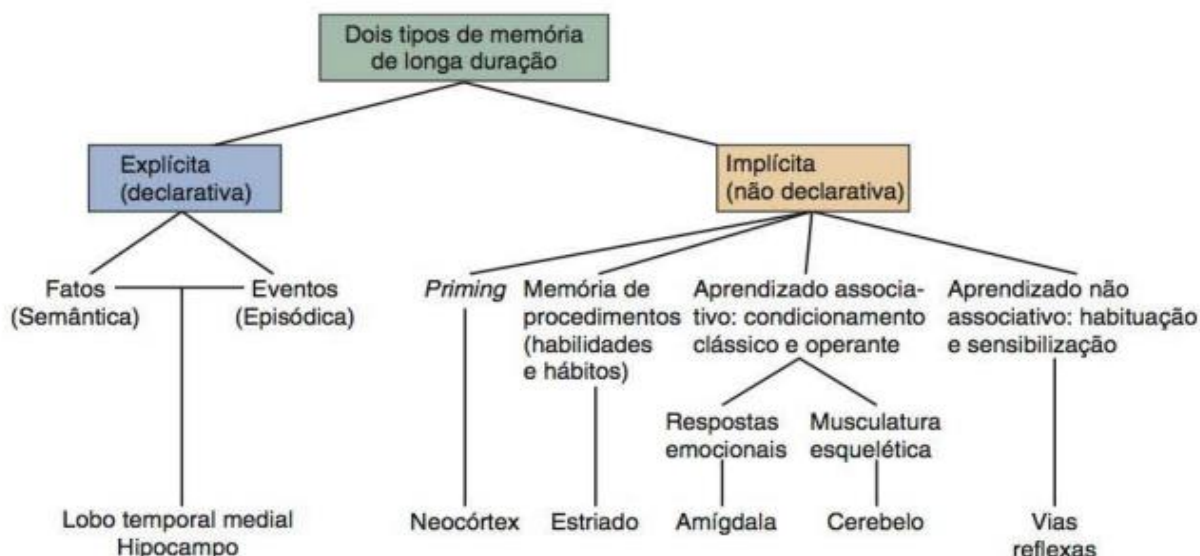
A obesidade também pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da ansiedade. Ambas são ocasionadas pela desregulação do eixo HPA, devido a inflamação crônica (GARIEPY *et al.*, 2010; FUSCO *et al.*, 2020).

O melhor tipo de exercício físico para a ansiedade são os aeróbicos, pois demonstram trazer resultados positivos em relação a transtornos mentais, como depressão e ansiedade, sendo uma potente aliada para o tratamento efetivo (CAREK, LAIBSTAIN, CAREK, 2011; STONEROCK *et al.*, 2015). Os possíveis mecanismos envolvidos incluem o aumento da produção de BDNF no cérebro, aumento dos endocanabinóides, que estão relacionados a analgesia e sensação de bem-estar, aumento de serotonina, mudanças positivas no eixo HPA, estimulando o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e diminuindo a produção de cortisol (CAREK; LAIBSTAIN; CAREK, 2011).

2.6 MEMÓRIA

Os seres humanos têm habilidade de se adaptar ao ambiente devido a experiências anteriores. O acesso a essas experiências anteriores é devido a capacidade de memorizar, processo que permite reter informações, ou seja, aprender. A memória é o ato de reter e evocar. As memórias são classificadas quanto à retenção de curto e a longo prazo, memória de trabalho, ou ainda quanto ao tipo de memória, sendo divididas em memória declarativas e não declarativas (figura 01) (CASSILHAS; TUFIK; DE MELLO, 2015).

FIGURA 01 - CLASSIFICAÇÕES DE MEMÓRIA



Existem dois tipos de memórias de longa duração, sendo a explícita uma soma de fatos e eventos com armazenagem no lobo temporal medial e hipocampo. A memória implícita envolve priming, armazenada no neocórtex, memória de procedimentos, armazenada no estriado, o aprendizado associativo sendo respostas emocionais, amígdala, e memória músculo esquelética (cerebelo) e o aprendizado não associativo, que ocorrem nas vias reflexas. Fonte: BARRETT *et al.* (2014b)

A memória declarativa ou memória explícita, engloba fatos e eventos. São evocadas de forma consciente e podem ser memórias a longo prazo, que resultam de mudanças estruturais, durando meses e anos. E as memórias a curto prazo, que são vulneráveis, formadas por processos químicos, e necessitam passar pela consolidação da memória. A esse processo se passa no lobo temporal medial, seguido para o neocórtex temporal, hipocampo e áreas corticais. A memória não declarativa ou memória implícita envolve, dentre outras, as habilidades e hábitos, para as quais a memorização exige repetições e não necessita da consciência para ser evocada, sendo por isso também chamada de memória procedural. Os locais envolvidos nesse tipo de memória são os núcleos da base (SILVERTHORN, 2010; GUYTON e HALL, 2011; BARRETT *et al.*, 2014; BEAR, CONNORS, PARADISO, 2017)

A prática de exercícios físicos está relacionada a melhoras na memória, devido a plasticidade neuronal decorrente das adaptações positivas, permitindo novos aprendizados, consolidação e recuperação de memórias. Uma das adaptações responsáveis por essa melhora são a indução da plasticidade hipocampal, resultando em maior proliferação celular e ramificação dendrítica. A modulação de monoaminas e ação otimizada de BDNF podem atuar de forma positiva no auxílio do

armazenamento mais eficaz das informações (CASSILHAS; TUFIK; DE MELLO, 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar a influência do início precoce de exercício físico em diferentes volumes semanais de execução sobre os marcadores de obesidade e o comportamento de ratas submetidas à dieta obesogênica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Ratas exercitadas ou sedentárias serão tratadas com ração padrão ou dieta ocidental, para avaliação:

- Do ganho de peso corporal;
- Do acúmulo de tecido adiposo visceral, mesentérico e periovariano;
- Do consumo alimentar semanal;
- Da concentração plasmática de glicose, triglicérides e colesterol e TNF α ;
- Do comportamento tipo ansioso no teste do labirinto em cruz elevado;
- Da ambulação no teste do Campo aberto;
- Do comportamento tipo depressivo com os testes do nado forçado e *splash test*;
- Das alterações de memória com o teste de reconhecimento de objetos;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Foram utilizadas 70 ratas fêmeas da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), obtidas do Núcleo Avançado de Estudos da Vida (NAEVI) da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Os animais foram mantidos no NAEVI-UEPG em caixas para roedores, com cama de maravalha, em condições de temperatura controlada de $21 \pm 2^\circ\text{C}$, com luminosidade em ciclo claro/escuro de 12 horas, alimentados com ração comercial, água e/ou dieta ocidental à vontade.

Os animais, obtidos aos 21 dias de vida, foram separados em 6 grupos, nomeados de acordo com a alimentação e com a execução de exercício: ração - sedentário (RS); ração - exercícios esporádicos (RE); ração - exercícios regulares (RR); dieta - sedentário (DS); dieta - exercícios esporádicos (DE) e dieta - exercícios regulares (DR), como pode ser visualizado na figura 02. Os animais foram distribuídos de forma que todos os grupos recebessem alguns animais mais leves e outros mais pesados, de forma equivalente.

FIGURA 02 – DIVISÃO DE GRUPOS



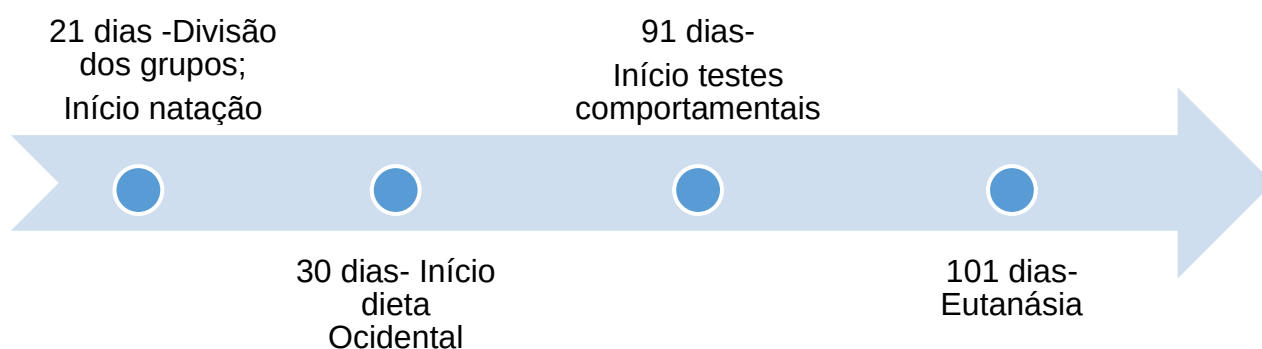
Fonte: A autora.

Foram tomados todos os cuidados necessários para minimizar possíveis desconfortos de acordo com os princípios éticos na experimentação animal, recomendado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA (COBEA,1991). Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UEPG (processo CEUA – 0349197/2020 - Anexo A).

4.2 DESENHO EXPERIMENTAL

Após serem acondicionados no NAEVI, os animais foram pesados e separados em seus respectivos grupos. Os animais dos grupos exercitados RE, RR, DE e DR foram submetidos ao exercício de natação logo no primeiro dia. A inserção da dieta ocidental ocorreu a partir dos 30 dias de vida e continuou até o dia da eutanásia. Todos os animais foram pesados uma vez por semana, assim como os alimentos colocados e os restantes nas gaiolas a cada troca. Após os 91 dias de vida, se deu início aos testes comportamentais, com duração até os 101 dias de vida. Todos foram então submetidos a eutanásia, quando foram retirados sangue e gorduras para análises. A figura 3 mostra um fluxograma do desenho experimental:

FIGURA 03 – FLUXOGRAMA DO DESENHO EXPERIMENTAL.



Fonte: A Autora.

4.3 DIETA OCIDENTAL

A dieta ocidental foi ofertada *ad libitum* aos grupos designados, a partir dos 30 dias de vida. Os itens que compuseram a dieta foram agrupados em três combinações distintas ofertadas alternadamente (A, B, C – tabela 1). A dieta A foi colocada nas segundas, a dieta B nas quartas e a dieta C nas sextas-feiras, sendo compostas por alimentos frescos, refrigerante de cola, ração padrão e água. As dietas A e B ficavam disponíveis por dois dias consecutivos e a dieta C por 3 dias, completando a semana. As porções dos alimentos foram ofertadas de acordo com o consumo através de um controle de ingestão por pesagem. Esta dieta foi adaptada de Louzada e colaboradores (2013) e Didek e colaboradores (2019), os quais demonstraram sua

capacidade de gerar obesidade e síndrome metabólica em ratos, e pode ser observada na tabela 02 abaixo.

TABELA 02 – INFORMAÇÕES NUTRICIONAIS DA DIETA OCIDENTAL

CARDÁPIO A						
ALIMENTO	Mas sa (g)	Kc al/g	Carboidr ato (g)	Proteí na (g)	Lipídi os (g)	Sódio (mg)
Ração padrão	1	2,9 5	0,55	0,22	0,04	0, 0 0
Salgadinho sabor queijo	1	3,9 2	0,72	0,08	0,09	1 2, 3
Bolacha wafer de chocolate	1	5,5 6	0,63	0,03	0,51	0, 7 6
Refrigerante de cola	1	0,4 2	0,11	0,00	0,00	0, 0 5
CARDÁPIO B						
Ração padrão	1	2,9 5	0,55	0,22	0,04	0, 0 0
Marshmallow	1	3,3 5	0,82	0,04	0,00	0, 2 5
Apresuntado	1	1,8 5	0,07	0,13	0,16	1 1, 7
Refrigerante de cola	1	0,4 2	0,11	0,00	0,00	0, 0 5
CARDÁPIO C						
Ração padrão	1	2,9 5	0,55	0,22	0,04	0, 0 0
Salgadinho sabor bacon	1	5,0 8	0,521	0,08	0,29	6, 4 0
Bolacha maria	1	4,3 0	0,73	0,07	0,12	4, 3 3
Refrigerante	1	0,4 2	0,11	0,00	0,00	0, 0 5

Fonte: DIDEK *et al.*, 2019

A mensuração do consumo alimentar dos animais foi semanal em Kcal. O cálculo usado foi de acordo com a média de alimentos consumidos por cada animal, através da seguinte fórmula:

$$\frac{\text{quantidade colocada de alimento (g)} - \text{quantidade restante de alimento na grade (g)}}{\text{número de dias}}$$

O valor obtido foi dividido pelo número de animais na caixa. Os valores obtidos de cada alimento em gramas foram convertidos em Kcal.

4.4 EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico utilizado foi a natação (WANG *et al.*, 2020) livre em aquário de concreto, observado na figura 04, com água a temperatura de $32 \pm 2^\circ \text{C}$, aquecida pela torneira elétrica Sintex. Os animais exercitados foram os dos grupos RE, DE, RR e DR. O intervalo entre as sessões foi de pelo menos 24 horas.

FIGURA 04 – NATAÇÃO DOS ANIMAIS EM TANQUE DE CONCRETO



Fonte: A Autora.

Todos os grupos passaram por uma primeira semana de adaptação ao meio aquático, sem carga. A profundidade da água foi aumentada de acordo com o crescimento dos animais, para que não encostassem a cauda no fundo do tanque. Houve também o cuidado para que nenhum animal tentasse se apoiar em outro, o que reduziria sua quantidade de exercício executado. Os grupos RR e DR, na adaptação, tiveram 3 sessões de natação, com duração aumentada gradualmente, sessão de 5

minutos, 15 minutos e 30 minutos. Após esse período, os animais sob exercício regular realizaram 5 sessões de natação por semana, com duração de 45 minutos (NERY *et al.*, 2011), com sobrecarga. Os animais dos grupos RE e DE realizaram apenas um dia de adaptação sessão de 20 minutos. Após esse período, os animais dos grupos exercício esporádico realizaram uma sessão de exercício por semana, duração de 45 minutos, com sobrecarga.

Como sobrecarga, foram usados pesos de chumbinho presos ao tórax do animal, com fio lastex (observar figura 05). A intensidade do exercício executada pelos animais correspondeu a intensidade moderada e próxima ao limiar anaeróbico, determinada pela sobrecarga de 5% do peso corporal, atualizada toda semana (ESTADELLA *et al.*, 2004; DE ARAUJO *et al.*, 2007).

FIGURA 05 – BALANÇA COM PESOS



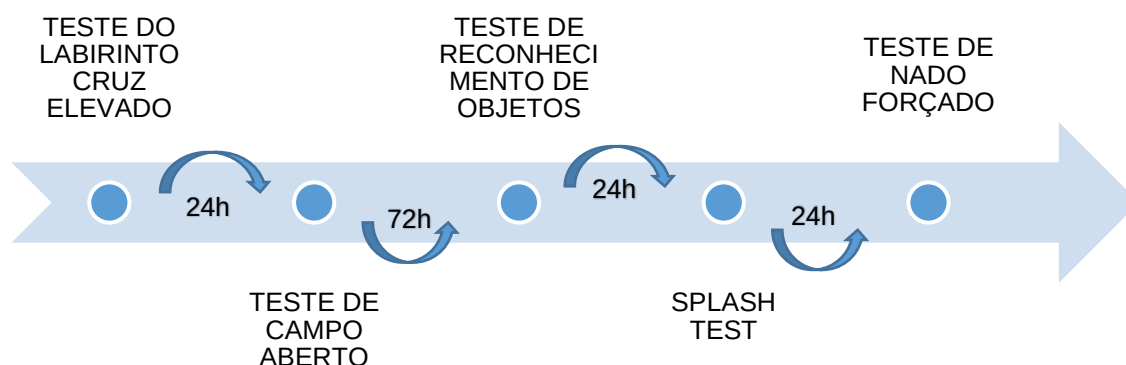
Fonte: A autora

4.5 TESTES COMPORTAMENTAIS

Aos 91 dias de vida, os animais foram submetidos a testes comportamentais para verificação de comportamento do tipo ansioso, atividade motora, memória e comportamento do tipo depressivo. Todos os testes ocorreram sempre no período da manhã, registrados através de filmagens realizadas com 2 celulares da marca Nokia

Lumia Denim modelo 2014. Os testes ocorreram com intervalo de 24 horas, seguindo uma ordem que otimizou a utilização dos aparelhos de teste, ordenando também os testes mais estressantes para os animais por último, totalizando 8 dias consecutivos. Trinta minutos antes de iniciar cada teste, os animais foram levados ao laboratório para ambientação (SEIBENHENER; WOOTEN, 2015). A ordem dos testes comportamentais está apresentada na figura 06.

FIGURA 06 – TESTES COMPORTAMENTAIS

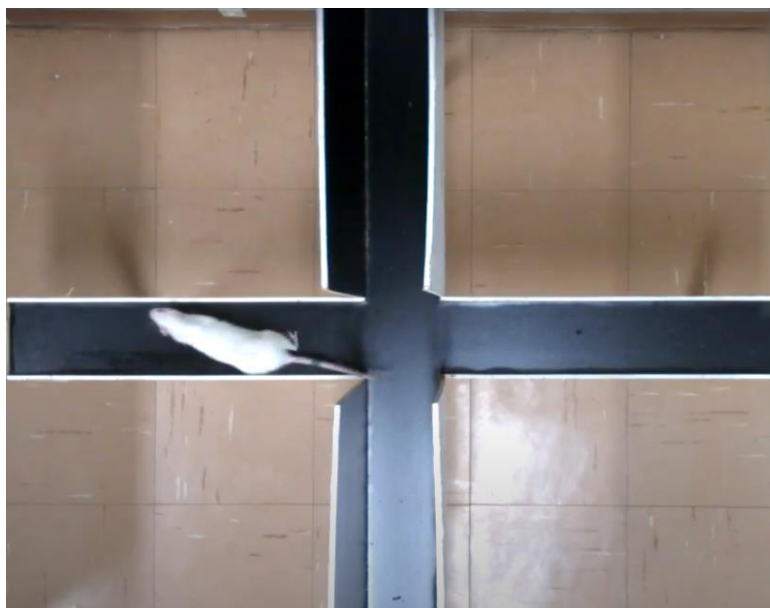


Fonte: A autora.

4.5.1 Teste de Labirinto em Cruz Elevado

No teste de labirinto em cruz elevado (LCE), ocorre a avaliação do animal diante de um ambiente desconhecido, com um típico comportamento de conflito de aproximação e esquiva, juntamente com a sua tendência natural de esquiva em relação a regiões abertas, medindo assim comportamento tipo-ansioso destes animais (MORATO, 2006; PINTO *et al.*, 2012; BOURIN, 2015). O labirinto todo possui 50 cm de altura do chão, é composto por dois braços abertos e dois braços fechados com paredes laterais, ambos opostos, formando uma cruz (Figura 07). O rato é posicionado no centro do LCE para exploração livre, sempre voltado para o lado aberto, durante um período de 5 minutos (HU *et al.*, 2017). O teste é filmado para análise e os fatores observados e registrados são: entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados. A entrada nos braços do labirinto era considerada apenas após a passagem das patas traseiras do animal cruzarem totalmente as linhas divisórias (PINTO *et al.*, 2012; HU *et al.*, 2017). Antes do início de cada de teste, o labirinto foi higienizado com álcool 5%.

FIGURA 07 – TESTE DE LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO



. Fonte: A autora.

4.5.2 Teste de Campo Aberto

O teste de Campo Aberto (CA) tem por objetivo avaliar a atividade motora dos animais através da quantificação da locomoção espontânea em ambientes abertos e desconhecidos (SEIBENHENER; WOOTEN, 2015). O CA consiste em uma arena quadrada iluminada, de 1m², com bordas de 40 cm de altura, para que o animal não escape, dividida em 25 quadrados (20 x 20 cm), onde o rato é colocado no centro para explorar livremente por 5 minutos (PRUT; BELZUNG, 2003). O teste foi filmado e os parâmetros observados e registrados foram: número de linhas cruzadas (locomoção horizontal) e levantamentos realizados pelo animal para exploração vertical (*rearing*) (ESTRELA *et al.*, 2015; PRUT, BELZUNG, 2003). A arena foi limpa antes de cada teste com solução etílica 5%.

FIGURA 08 – TESTE DE CAMPO ABERTO



Fonte: A autora.

4.5.3 Teste de Reconhecimento de Objetos

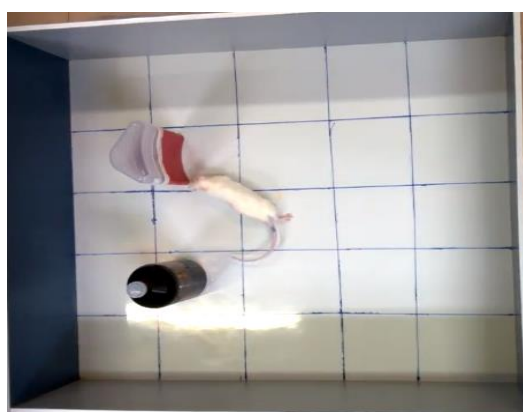
Avalia a memória de reconhecimento. O aparato utilizado para o teste é o mesmo do teste de CA. O teste é realizado durante quatro dias consecutivos, sendo três dias para habituação do animal ao aparato de teste e um dia para a realização do teste propriamente dito, conforme protocolo adaptado de Ennaceur e Delacour (1992) e mostrado na figura 09.

FIGURA 09 - TESTE DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS

a)



b)



a) Primeira exposição, caracterizada pela presença de dois objetos idênticos. b) Segunda exposição, após 30 minutos da primeira, com a mudança de um dos objetos. Fonte: A autora.

O treinamento (3 primeiros dias) ocorre colocando o animal no centro do aparato de teste durante o período de 5 minutos sem a presença de nenhum objeto

(LEGER *et al.*, 2013). No 4º dia, o teste é realizado em dois momentos de exploração. No primeiro, são colocados dois objetos idênticos no aparato, neste caso foram caixas de plástico vermelhas, cada qual estando em um dos lados da caixa a uma distância aproximada de 10 cm das paredes. O animal tem cinco minutos para explorar a arena conhecida e os objetos desconhecidos e então retorna à sua gaiola. Após 30 minutos do primeiro período de investigação, o animal é recolocado no aparato, porém, um dos objetos utilizados no primeiro período de investigação é substituído por um novo objeto, neste caso uma garrafa de vidro marrom, tendo o animal novamente 5 minutos para investigá-los.

Os dados foram comparados usando o índice de reconhecimento (IR), calculado pelo tempo gasto na exploração do objeto novo (b) dividido pelo tempo total de exploração de ambos os objetos (b + a), sendo calculado pela seguinte fórmula:

$$IR = \frac{b}{b+a}$$

(01)

O comportamento de investigação foi considerado quando o animal se aproxima ao menos dois centímetros da sua narina do respectivo objeto. Os ratos têm uma preferência inata por novidade, logo devem recorrer ao objeto novo por maior tempo de investigação na segunda exposição (LUEPTOW, 2017). Valores IR próximos a 1 indicam maior tempo no objeto novo, enquanto valores próximos a zero indicam não houve preferência pelo objeto novo (ENNACEUR; DELLACOUR, 1992).

4.5.4 *Splash Test*

Avalia uma forma de comportamento motivacional, caso o animal apresente sintomas do tipo depressivo ocorrem comportamentos de anedonia e comportamento apático. Para a realização do teste, é preparada uma solução de sacarose 10%, que deve ser esguichada sobre o dorso do rato. Os animais são colocados em uma caixa, como a do CA, e espirrado a solução viscosa na pelagem. A solução de sacarose se adere à pelagem dos ratos e estes, ao se incomodarem com isso, iniciam o comportamento de autolimpeza (em inglês *grooming*). Os animais foram filmados e observados por um período de 5 minutos (SMOLINSKY *et al.*, 2009; ISINGRINI *et al.*, 2010; MORETTI *et al.*, 2012; HU *et al.*, 2017). Os itens registrados foram: latência para

o início do *grooming* e duração total de *grooming*. Após o fim de cada teste, a caixa é limpa com álcool 5%, para a retirada de odores.

FIGURA 11- GROOMING



Face Grooming



Body Grooming

. Fonte: Ethogram-of-rat-behavior-in-the-hole-board-apparatus-Walking-Ea-the-rat-walks-around.

4.5.5 Teste do Nado Forçado

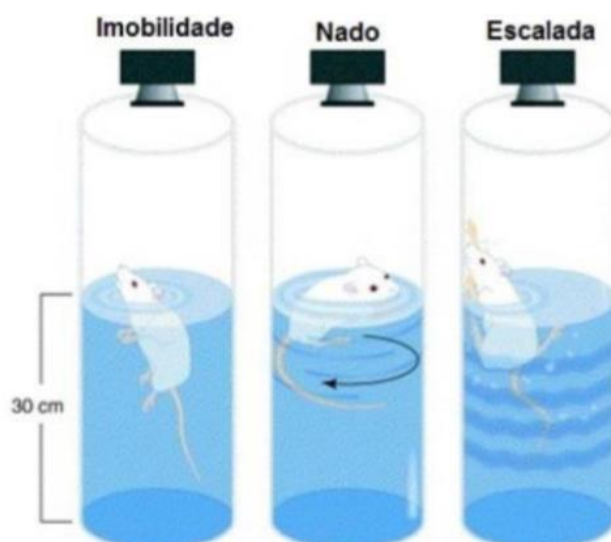
O teste do nado forçado (TNF) avalia o comportamento tipo depressivo. É um modelo amplamente utilizado para detecção de comportamentos do tipo depressivo, devido à facilidade e confiabilidade.

Para realização do teste, foram utilizados cilindros de PVC com 50 cm de altura e 20 cm de diâmetro, aproximadamente 2/3 do cilindro é completado com água (22 ± 2 °C), como pode ser visto na figura 10. O teste é realizado em dois momentos, o primeiro é o treino e o segundo o teste propriamente dito, separados por um intervalo de 24 horas. Durante o treino, o rato é mantido na água de modo a não encostar no fundo do cilindro, pelo tempo de 15 minutos, encontrando-se em uma situação inescapável a qual, após movimentos iniciais orientados para a fuga, os animais desenvolvem uma postura imóvel (movimentos mínimos para manter a cabeça fora da água). No segundo dia, os animais são colocados no mesmo cilindro, porém, por um período de 5 minutos (HERNÁNDEZ; FERNÁNDEZ-GUASTI, 2018). Ao aprender na primeira exposição que a situação é inescapável, os animais assumem novamente essa postura na segunda exposição (CRYAN *et al.*, 2012). Ao fim de cada teste, logo após serem retirados dos cilindros, os animais foram secos e realocados em suas caixas. A água é trocada entre todos os testes, sempre iniciando com água limpa.

Os testes são filmados e na análise são observados que o tempo de comportamento de imobilidade, tempo de comportamento de escalada (movimentos verticais de fuga) e tempo de natação (movimentos horizontais de fuga) (WILLNER, 2005; ESTRELA *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2017).

FIGURA 10 - TESTE DE NADO FORÇADO

a)



b)



. a) Movimentos analisados no teste de nado forçado. Fonte: Adaptado CRYAN, J. F.; MARKOU, A.; LUCKI, I., 2012. b) Fotografia da realização do teste no laboratório. Fonte: Autora

5 DADOS BIOMÉTRICOS

Ao final dos testes comportamentais, os animais foram submetidos ao processo de eutanásia por guilhotina. Antes da realização da eutanásia, os animais ficaram em jejum de 8 horas. Então, foi realizada a aplicação intraperitoneal de 120 mg/kg (3x a dose anestésica) de tiopental sódico (Tiopentax-Cristália/SP). O estudo realizado por Sano e colaboradores (2016) demonstrou que pentobarbital, um anestésico similar ao tiopental, não alterou os parâmetros bioquímicos das análises sanguíneas realizadas nos animais avaliados, sendo este anestésico o que possui menores efeitos metabólicos, entre os comparados no estudo (NASCIMENTO *et al.*, 2011).

Todos os animais foram pesados individualmente a partir dos 21º dias de vida, uma vez na semana, até o dia da eutanásia para obtenção da curva de evolução de corporal. A pesagem ocorreu na balança de precisão da marca BEL Engineering.

Antes da eutanásia, foi mensurada a circunferência abdominal, no ponto central do abdômen do animal. Após a eutanásia, a cabeça e o corpo da rata foram posicionados ao lado de uma régua para a mensuração do comprimento naso-anal, para cálculo do índice de Lee (BERNARDIS, 1970; NERY *et al.*, 2011). Segue a fórmula do Índice de Lee:

$$\text{Índice de Lee} = \left(\frac{\sqrt[3]{\text{massa corporal(g)}}}{\text{comprimento nasoanal(cm)}} \right) \times 1000 \quad (02)$$

Os animais foram então toracotomizados, e os depósitos de gorduras retroperitoneal, mesentérica, periovariana, foram dissecados e pesados. Além da comparação entre cada estoque de gordura isoladamente, foi realizado o cálculo de adiposidade corporal, usando a fórmula (NASCIMENTO *et al.*, 2011; SÁ *et al.*, 2015):

$$\text{índice de adiposidade corporal} = \frac{\text{soma das gorduras}}{\text{peso corporal final}} \times 100 \quad (03)$$

5.1 EXAMES BIOQUÍMICOS

Após a decapitação em guilhotina, o sangue dos animais foi coletado em tubos de vidro com anticoagulante, centrifugados, pipetado o plasma em eppendorf e armazenados em freezer com identificação por animal. As análises bioquímicas foram realizadas com testes enzimáticos colorimétricos para dosagem de glicose, colesterol, triglicéride e TNF α , parâmetros importantes para a verificação de síndrome metabólica. Os kits utilizados foram: GLICOSE BIOLIQUID KIT 4X250mL, para dosagem de glicose; COLESTEROL BIOLIQUID KIT 2X100mL, para dosagem de colesterol total; TRIGLICERIDES BIOLIQUID KIT 2X100mL, para dosagem de triglicérides; TMB ELISA KIT, para dosagem de TNF- α .

Para a realização dos exames, 10 μ l de plasma sanguíneo foram pipetadas em microplacas, e em seguida adicionado 1ml de reagente. Após, foram deixadas 10 minutos em 37°C. Foram realizadas as leituras a 520 nm em espectrofotômetro Biotek, seguindo as recomendações do fabricante de cada kit utilizado. A ELISA de amostra de soro com TNF- α foi realizada seguindo as inscrições do fabricante.

A determinação de concentração de glicose na amostra analisada utilizou da seguinte fórmula:

$$Glicose (mg/dL) = \frac{Absorbância da amostra}{Absorbância do padrão} \times 100 \quad (04)$$

A determinação de concentração de colesterol total na amostra analisada utilizou da seguinte fórmula:

$$Colesterol Total (mg/dL) = \frac{Absorbância da amostra}{Absorbância do padrão} \times 200 \quad (05)$$

A determinação de concentração de triglicérides na amostra analisada utilizou da seguinte fórmula:

$$Triglicérides (mg/dL) = \frac{Absorbância da amostra}{Absorbância do padrão} \times 100 \quad (06)$$

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram previamente testados quanto à distribuição normal por meio do teste de Shapiro-Wilk. Confirmando a distribuição normal, os dados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (e.p.m) e analisados por ANOVA de duas vias, seguida do pós-teste de Tukey. Para a análise das curvas de peso e de consumo, foi realizada a ANOVA de medidas repetidas, seguida do pós-teste de Tukey.

Em caso de distribuição não normal, os dados foram expressos como mediana $\pm$ intervalo interquartis, e analisados por ANOVA de Kruskal-Wallis ou o teste não paramétrico U de Mann-Whitney (comparação de um dos grupos com o controle). As diferenças entre os grupos foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando o GraphPadPrism® 5.01.

7 RESULTADOS

7.1 PESO FINAL

Na figura 12, pode ser observado que os animais que receberam dieta ocidental estavam significativamente mais pesados que os grupos que receberam ração ao final do experimento. A ANOVA de duas vias indicou alteração no fator dieta $F_{(1, 64)} = 43,5$, $p = 0,00$. Apesar de não haver diferença significativa no fator exercício $F_{(2, 64)} = 1,62$, $p = 0,20$, houve interação entre os fatores - $F_{(2, 64)} = 3,75$, $p = 0,028$. O pós-teste de Tukey indicou que os grupos DS, DR e DE tinham peso maior que o grupo RS. Além disso, apesar de não serem diferentes do grupo DS, o grupo DR apresentou maior peso se comparado ao grupo RR, mas o grupo DE não foi diferente do grupo RE.

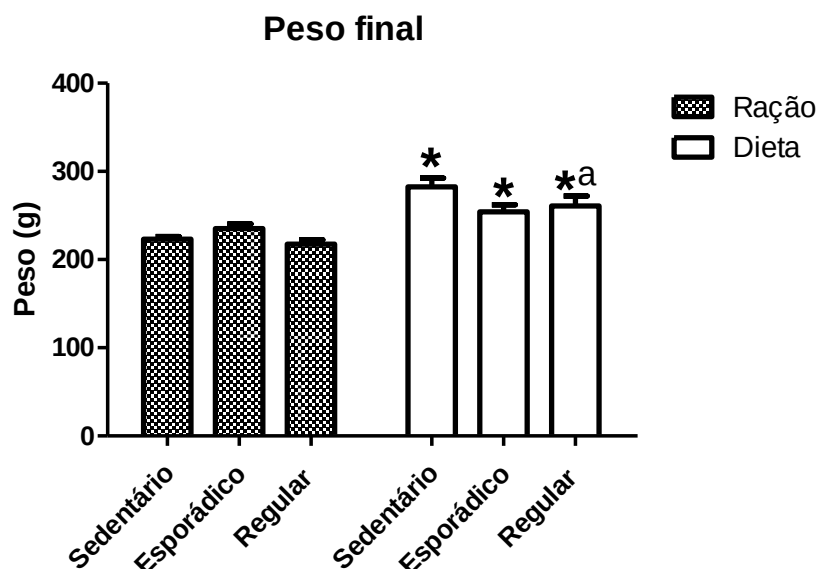


Figura 12 - Dados representam a média $\pm$ EPM dos pesos em gramas (/g) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RS, ^a $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RR (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.2 GANHO DE PESO CORPORAL POR SEMANA

Na figura 13, pode ser observado as diferenças no ganho de peso dos animais dos diferentes grupos ficou mais evidente a partir da 7^a semana, permanecendo nas semanas anteriores sem diferenças entre os grupos. O teste ANOVA de medidas repetidas apresentou diferença entre os grupos ($F_{(60, 177,03)}=2,10$, $p=0,00$). No pós-teste de Tukey, nenhum dos grupos de exercitados apresentaram alterações nos pesos em relação ao RS. A dieta foi efetiva em induzir o aumento de peso, evidenciado no grupo DS com maior peso se comparado ao seu respectivo grupo RS, esse aumento de peso ocorreu da 8^a semana até a 12^a semana de experimento. Observamos que os grupos DR e DE permaneceram com seus pesos similares ao grupo RS, indicando que ambos os exercícios foram efetivos em atenuar o ganho de peso dos animais submetidos a dieta ocidental. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos DR ou DE quando comparados ao DS, mas o efeito dos exercícios evitando o aumento de peso pode ser também sugerido pelo fato de que, na semana 10, as diferenças foram de DS e DR foram: $p=0,05$ e DS e DE foram $p=0,06$; já na semana 12^a, as mesmas duas comparações apresentaram $p=0,08$, sem diferenças entre os dois tipos de exercício.

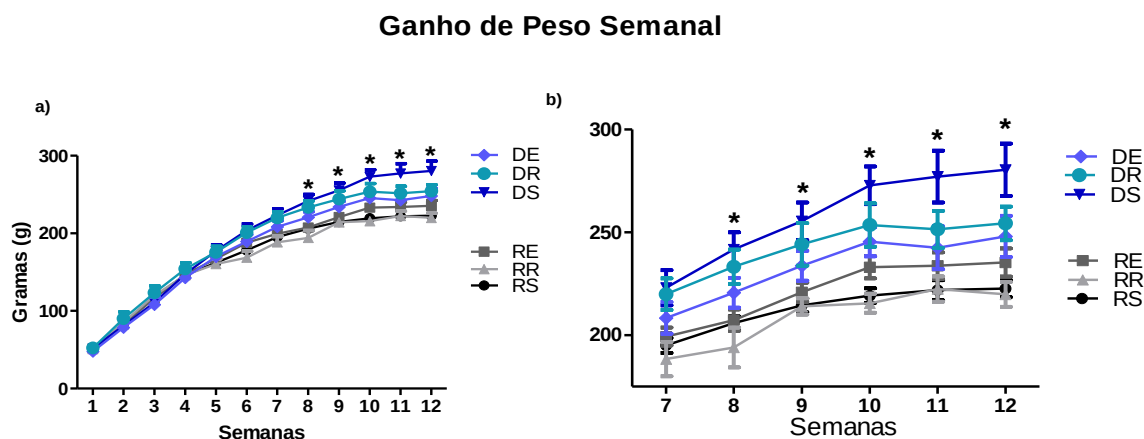


Figura 13 - Dados representam a média $\pm$ EPM do ganho de peso semanal (g) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). a) ganho de peso durante as 12 semanas de estudo b) ampliação do gráfico (a) a partir da 7ª semana. * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RS (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.3 GORDURA PERIOVARIANA

Na figura 14, pode ser observado que os animais que receberam dieta ocidental estavam significativamente com estoques maiores de gordura periovariana e os animais exercitados com menores estoques. A ANOVA de duas vias indicou alteração no fator dieta: $F_{(1, 64)} = 62,16$, $p = 0,00$ e exercício: $F_{(1, 64)} = 62,16$, $p = 0,00$. Apesar de não haver diferença significativa no fator interação: $F_{(2, 64)} = 2,97$, $p = 0,05$. Com o pós-teste Tukey, os dados demonstram que os estoques de gordura do grupo DS foi maior que o grupo RS. O DR apresentou menor armazenamento de gordura se comparado ao DS. Não foram encontradas diferenças entre DE e DS.

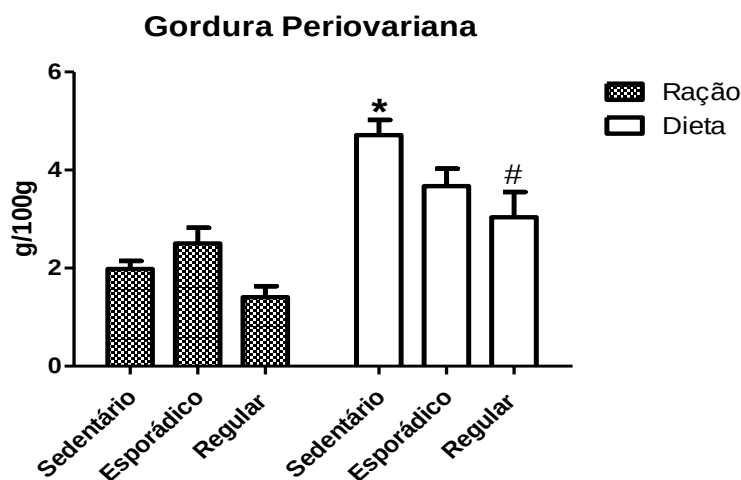


Figura 14 - Dados representam a média $\pm$ EPM da gordura periovariana (g/100g) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RS; # $p \leq 0,05$ em relação ao grupo DS (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.4 GORDURA MESENTÉRICA

Na figura 15, pode ser observado que os grupos dieta apresentaram maior armazenamento de gordura mesentérica, comparando com os grupos ração. A ANOVA de duas vias indicou alteração apenas no fator dieta $F_{(1, 64)} = 15,74$, $p = 0,00$. Não houve diferença significativa no fator exercício $F_{(2, 64)} = 2,08$, $p = 0,13$ e interação $F_{(2, 64)} = 2,18$, $p = 0,12$. No pós teste de Tukey, o DS teve maiores estoques se comparados ao grupo RS. O DR e DE não foram diferentes do grupo RS nem do DS.

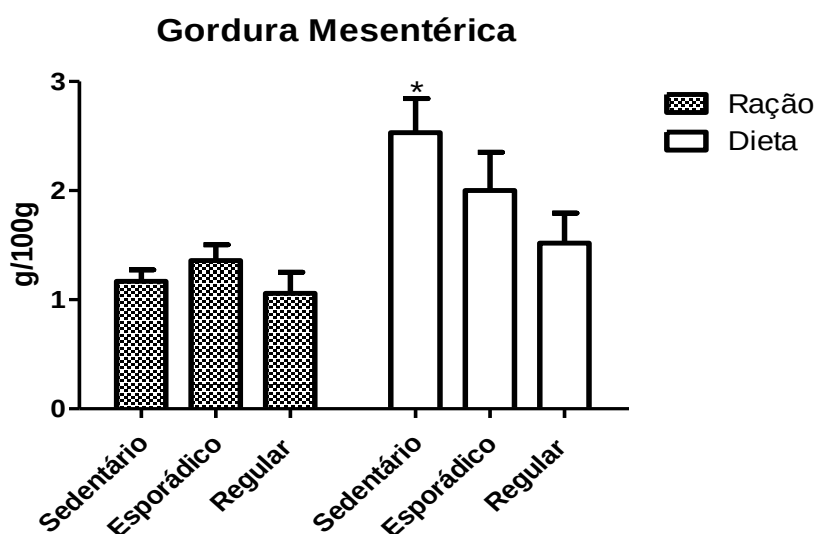


Figura 15 - Dados representam a média $\pm$ EPM de gordura mesentérica (g/100g) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RS (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.5 GORDURA RETROPERITONEAL

Na figura 16, podemos observar que os animais dieta apresentaram maiores estoques de gordura retroperitoneal e os animais exercitados apresentaram menores estoques se comparado aos grupos sedentários. A ANOVA de duas vias indicou alteração no fator dieta: $F_{(1, 64)} = 40,51$, $p = 0,00$ e exercício $F_{(2, 64)} = 6,18$, $p = 0,00$, apesar de não haver diferença significativa no fator interação $F_{(2, 64)} = 1,26$, $p = 0,28$. No teste de Tukey, houve diferenças significativas entre os seguintes grupos: DS teve maiores estoques se comparado ao RS. O grupo DR não é diferente de RS, mas é maior que o RR. O grupo DS teve maiores estoques de gordura retroperitoneal. O exercício físico diminuiu os estoques de gordura retroperitoneal

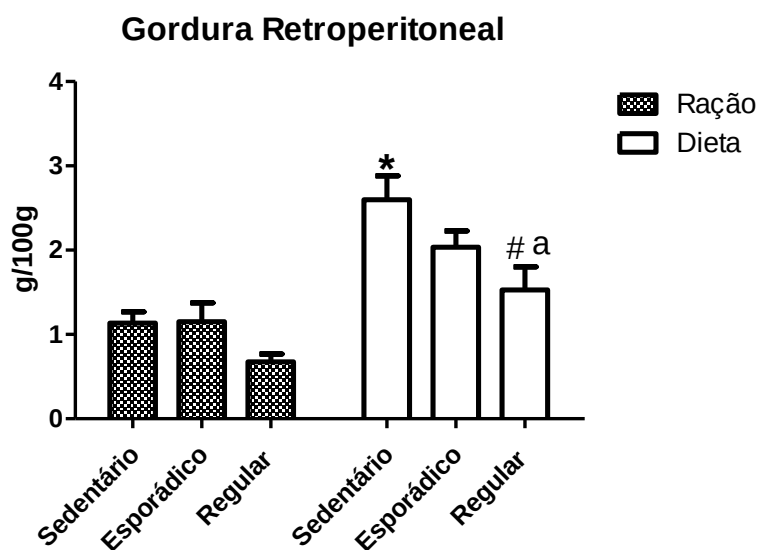


Figura 16 - Dados representam a média $\pm$ EPM de gordura retroperitoneal (g/100g) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RS; ^a $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RR (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.6 SOMA DAS GORDURAS CORPORAIS

Na figura 17, está apresentada a soma dos estoques de gordura total, ou seja, a soma do peso das três gorduras em relação ao peso corporal final. Pode ser observado que os animais que receberam dieta ocidental possuíam significativamente maiores estoques de gordura total que os grupos que receberam ração, o exercício foi eficaz em evitar o acúmulo de gordura. A ANOVA de duas vias indicou alteração no fator dieta $F_{(1, 64)} = 57,37$, $p = 0,00$ e exercício: $F_{(2, 64)} = 7,03$, $p = 0,00$; e houve interação entre os fatores - interação: $F_{(2, 64)} = 3,20$, $p = 0,04$. O pós-teste de Tukey indicou que não houve diferença significativa entre os grupos exercitados e ração. O grupo DS e DE possuíam maiores estoques de gordura corporal se comparado ao grupo DS. O grupo DR não apresentou dados diferentes do grupo RS. O grupo DR apresentou estoque menor que o grupo DS. O grupo DE quando comparado ao grupo DS não exibiu diferença significativa ($p = 0,08$).

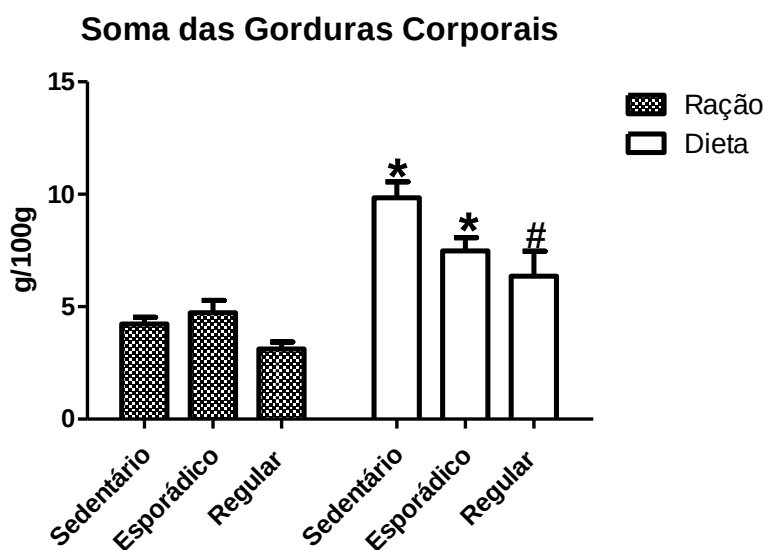


Figura 17 - Dados representam a média $\pm$ EPM soma das gorduras corporais (g/100g) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). * $p \leq 0,05$ em relação ao RS e # em relação ao DS (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.7 INDICE DE LEE

Na figura 23, os dados analisados demonstraram que os grupos dieta apresentaram maior Índice de Lee que os demais grupos. A ANOVA de duas vias indicou alteração apenas no fator dieta $F_{(1, 46)}=4,43$, $p=0,04$. Não houve alterações no fator exercício: $F_{(2, 46)}=2,55$, $p=0,08$ e interação: $F_{(2, 46)}=0,01$, $p=0,98$. Não houve diferença entre os grupos após a realização do pós-teste de Tukey.

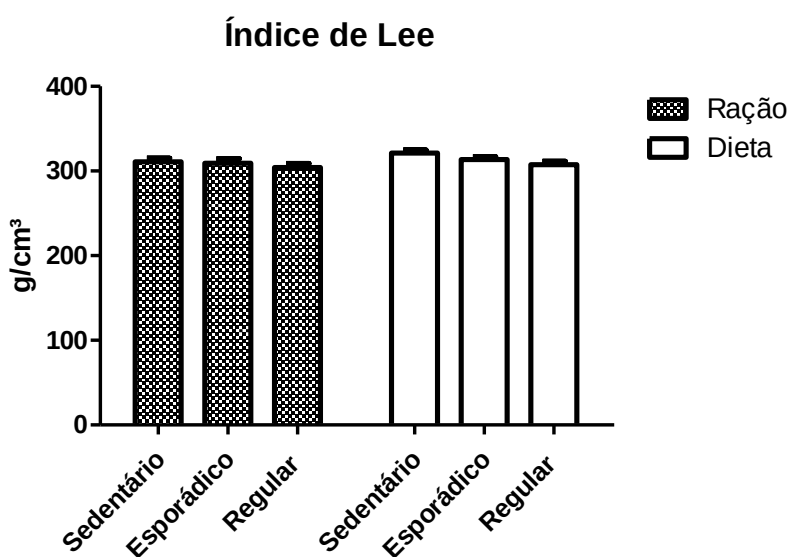


Figura 23 - Dados representam a média $\pm$ EPM do Índice de Lee das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10) (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.8 CIRCUNFERÊNCIAS ABDOMINAIS

Na figura 18, pode ser observado que a dieta aumentou a circunferência abdominal, mas os exercícios não foram capazes de prevenir esse aumento. A ANOVA de duas vias indicou alteração no fator dieta $F_{(1, 64)} = 30,30$, $p = 0,00$ e exercício $F_{(2, 64)} = 4,34$, $p = 0,01$ e houve interação entre os fatores – interação $F_{(2, 64)} = 1,59$, $p = 0,21$. O pós-teste de Tukey mostrou que o grupo DS foi maior que o RS. Apesar de médias um pouco menores, não houve diferença estatística entre as circunferências do grupo DE ($p = 0,09$) ou DC ($p = 0,058$) em relação ao DS.

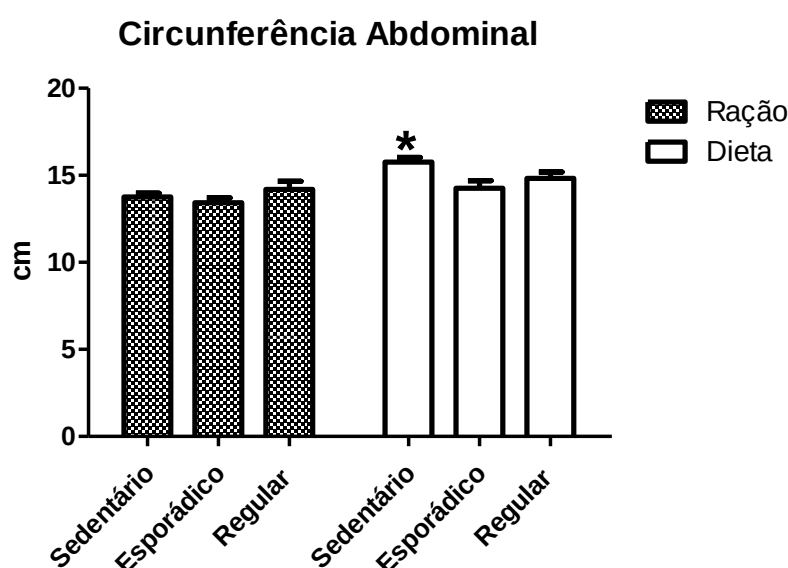


Figura 18 - Dados representam a média $\pm$ EPM da circunferência abdominal (cm) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RS (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.9 CONSUMO KCAL SEMANAL

Na figura 19, pode ser observado que os animais dieta e exercitados apresentaram maior consumo de alimentos. A ANOVA de medidas repetidas apresentou $F_{(55, 262,8)} = 7,90$ e $p = 0,00$. O pós-teste de Tukey indicou que, partir da 3ª semana, DS foi diferente do DR, permanecendo assim até a 11ª semana (Fig 19b). A partir da 3ª semana, o DR foi maior que o RS e a partir da 4ª, o DE também (Fig 19c). Ambos permaneceram maiores que o RS até a semana 10. Na 11ª semana, apenas o DR continua maior.

Nas 6ª, 8ª, 10ª e 11ª semanas, o grupo DR apresentou maior consumo do que o grupo DE (Fig.19d), indicando exercício regular aumentou a ingesta calórica. Isto se

confirma pelo fato de o DR ser maior que o DS nas 8ª e 10ª semanas, mas o DE não é diferente do DS (Fig 19c).

A partir da 3ª semana, o DE é maior que o RE (exceto nas 8ª e 10ª semanas) e o DR é maior que o RR (Fig 19d). Isto confirma que o exercício aumenta a ingesta calórica que já foi provocado pela hiperpalatabilidade da dieta. Nos animais que receberam apenas ração, os exercícios não alteraram significativamente o consumo.

Consumo Semanal - Kcal

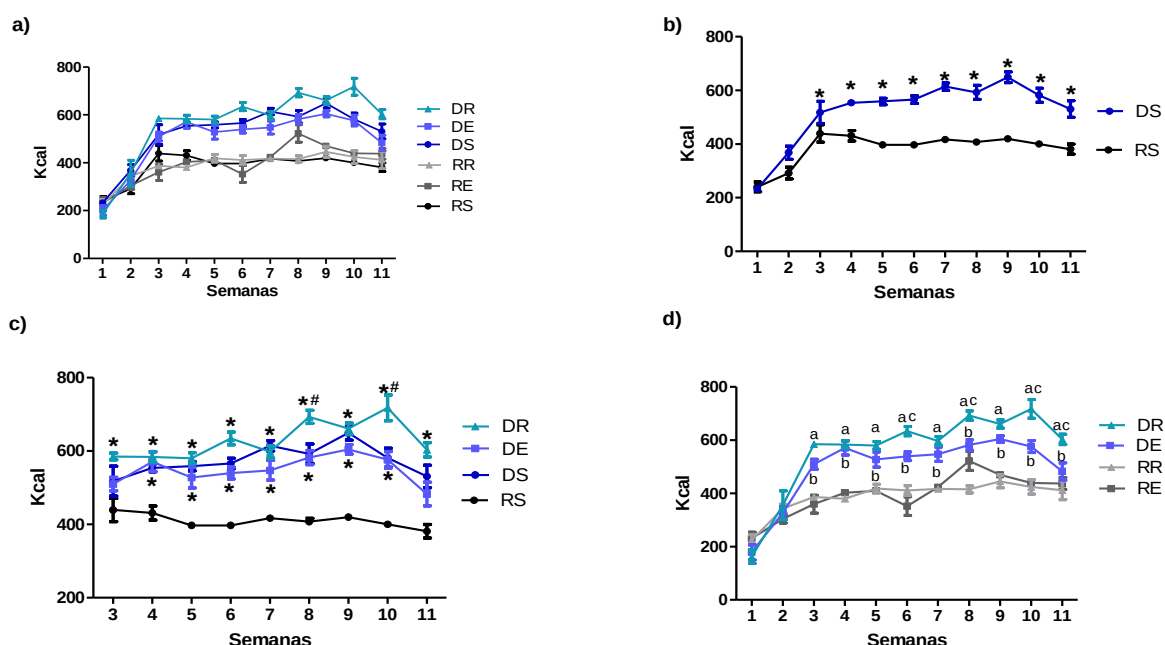


Figura 19 – Dados representam a média $\pm$ EPM da evolução do consumo alimentar semanal, em kcal, das ratas dos diferentes grupos. a) representa os dados de consumo (kcal) de todos os grupos, sem as indicações das diferenças. b) mostra os dados dos grupos ração sedentário e dieta sedentário, * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RS. c) apresenta os dados dos grupos dieta-exercício regular, dieta-exercício esporádico e ração sedentário (diferente escala e sem as duas primeiras semanas), * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RS; # $p \leq 0,05$ em relação ao grupo DS. d) apresenta apenas os grupos exercitados. a $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RR; b $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RE. (n 12 – DR n 10) ANOVA de medidas repetidas, seguida do pos-hoc de Tukey.

7.10 GLICOSE

Os testes de glicose sanguínea não apresentaram diferenças significativas entre os grupos avaliados. Os dados apresentados pelo teste ANOVA foram: Dieta: $F_{(1, 63)} = 0,93$, $p = 0,33$; Exercício: $F_{(2, 63)} = 1,18$, $p = 0,31$; Interação: $F_{(2, 63)} = 0,88$, $p = 0,41$.

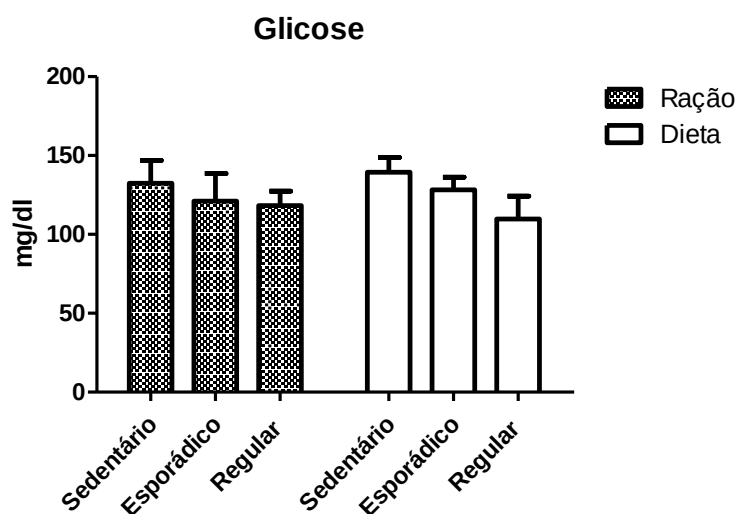


Figura 20 - Dados representam a média $\pm$ EPM da glicose (mg/dl) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10), (ANOVA de duas vias).

7.11 COLESTEROL

Não houve diferenças significativas entre os grupos nas concentrações de colesterol plasmático. O teste ANOVA determinou os seguintes dados: Dieta: $F_{(1, 62)} = 1,90$, $p = 0,17$; Exercício: $F_{(1, 62)} = 1,90$, $p = 0,17$; Interação: $F_{(2, 62)} = 1,42$, $p = 0,24$.

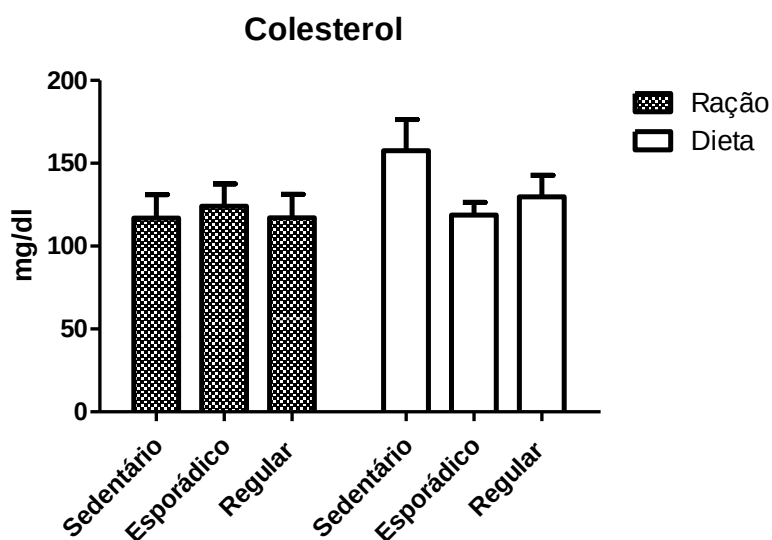


Figura 21 - Dados representam a média $\pm$ EPM do colesterol (mg/dl) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10) (ANOVA de duas vias).

7.12 TRIGLICÉRIDES

Observamos, na figura 22, que os animais submetidos a dieta ocidental apresentaram concentrações de triglicerídeos mais elevados. O teste ANOVA

apresentou diferença nos fatores dieta $F_{(1, 62)} = 15,32$, $p = 0,00$ e Exercício: $F_{(2, 62)} = 3,88$, $p = 0,02$, mas não houve diferença no fator interação: $F_{(2, 62)} = 1,30$, $p = 0,27$. De acordo com o pós-teste de Tukey, o grupo DS apresentou maiores concentrações sanguíneas de triglicérides se comparado ao grupo RS. Comparando os grupos exercitados e sedentário, o grupo DR teve menores concentrações se comparado ao DS e o grupo DE não foi menor que o DS, apresentando um $p = 0,07$. Os grupos DE e DR não são diferentes dos seus respectivos grupos ração.

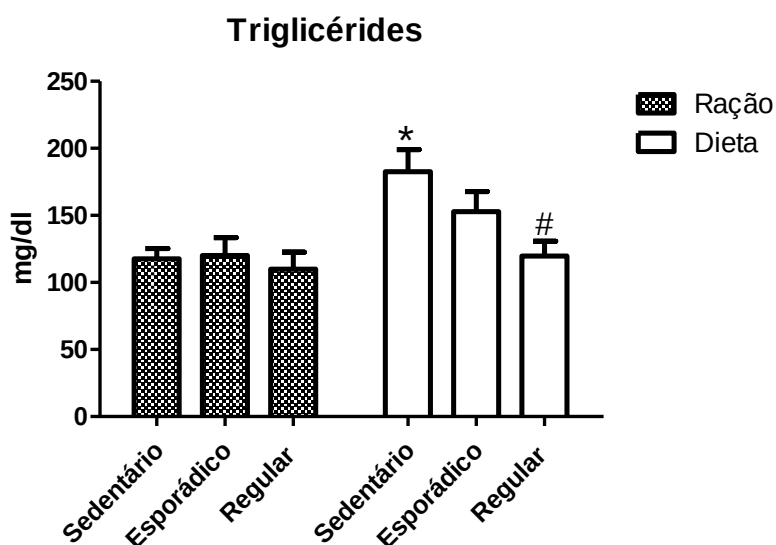


Figura 22 - Dados representam a média $\pm$ EPM dos triglicérides sanguíneos das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). * $p \leq 0,05$ em relação ao grupo RS; # $p \leq 0,05$ em relação ao grupo DS (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.13 TNF- α

Como pode ser visto na figura 24, A ANOVA de Kruskal-Wallis não apresentou diferenças significativas na concentração plasmática de TNF- α , com $p = 0,99$.

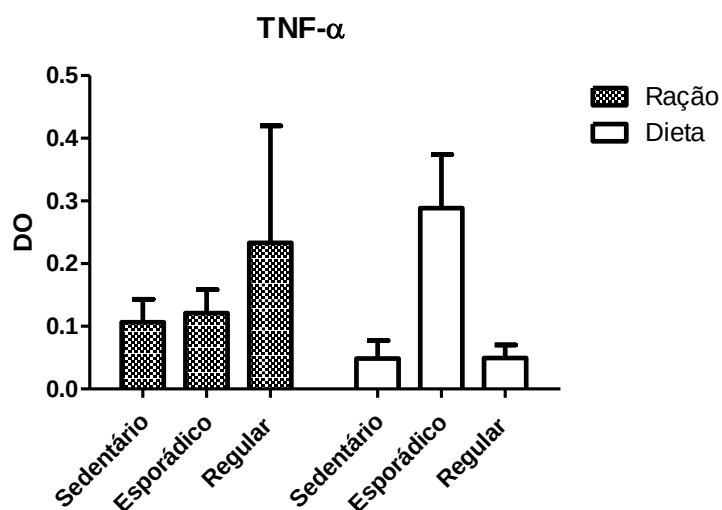


Figura 24 - Dados representam a média $\pm$ EPM do TNF α de 10 minutos das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10) (ANOVA de Kruskal-Wallis).

7.14 LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

Tempo no braço aberto

Como pode ser visto na figura 25, houve um efeito significativo no fator exercício no tempo gasto no braço aberto: $F_{(1, 61)} = 1,39$, $p = 0,242$, mas não nos fatores dieta : $F_{(1, 61)} = 1,39$, $p = 0,24$ e na interação $F_{(2, 61)} = 0,80$, $p = 0,45$.

Contudo, o pos-hoc de Tukey somente detectou diferença significativa entre ambos os grupos exercitados que receberam dieta (DE e DR) em relação ao grupo DS.

Labirinto em Cruz Elevado - Tempo no braço aberto

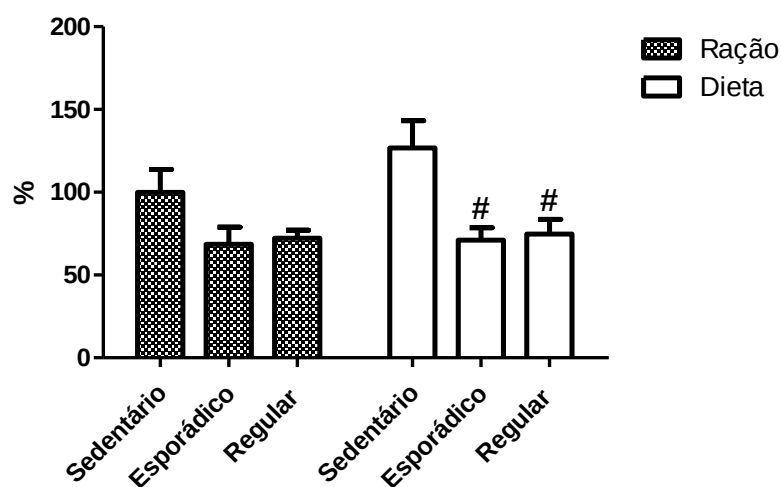


Figura 25 - Dados representam a média $\pm$ EPM do labirinto em cruz elevado a porcentagem de tempo no aberto (%) das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). # $p \leq 0,05$ em relação ao grupo DS (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

Tempo no braço fechado

Por outro lado, na figura 26, houve influência do fator exercício no tempo no braço fechado: $F_{(2, 62)} = 3,15$, $p = 0,049$, mas não houve diferenças significativas nos fatores dieta $F_{(1, 62)} = 1,25$, $p = 0,26$ e Interação: $F_{(2, 62)} = 0,018$, $p = 0,98$. Não foram encontradas diferenças nos pós-testes.

Labirinto em Cruz Elevado - Tempo no braço fechado

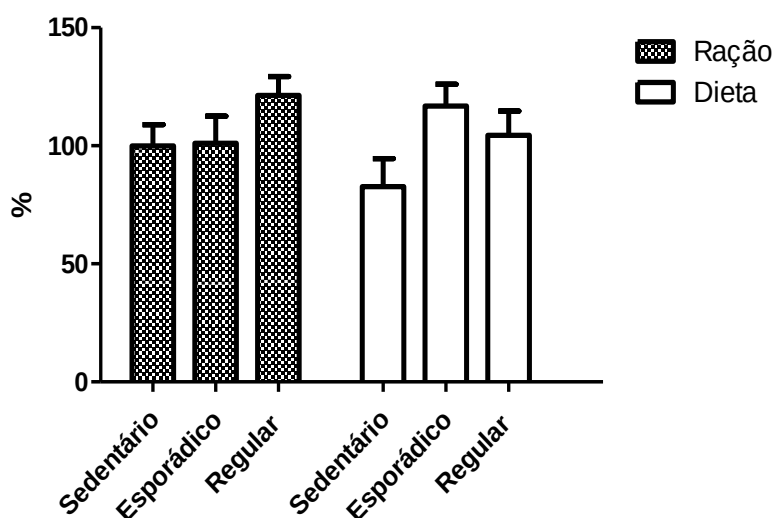


Figura 26 - Dados representam a média $\pm$ EPM da porcentagem de tempo nos braços fechados do labirinto em cruz elevado pelas ratas dos diferentes grupos (n 12 – DR n 10) (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

Na figura 27, observamos o número de entradas nos braços fechados do labirinto em cruz elevado. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos.

Labirinto em cruz elevado - Entradas nos braços fechados

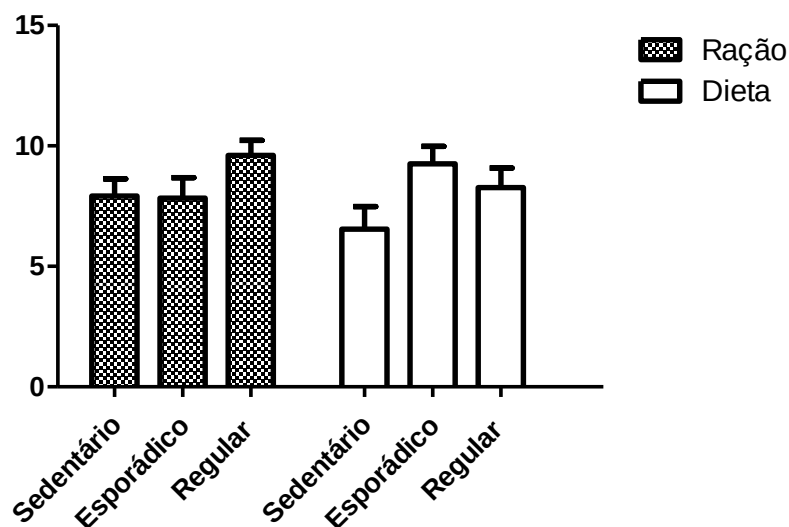


Figura 27 - Dados representam a média $\pm$ EPM do o número de entradas nos braços fechados do labirinto em cruz pelas ratas dos diferentes grupos (n 12 – DR n 10) (ANOVA de duas vias).

7.15 CAMPO ABERTO

Na figura 28, observamos que os dados apresentados pelo teste evidenciaram que não houve mudança na motilidade dos animais. Não houve diferenças entre os grupo no número de linhas do piso da arena - fatores dieta: $F_{(1, 62)} = 0,33$, $p = 0,56$, exercício: $F_{(2, 62)} = 1,67$, $p = 0,19$ e interação: $F_{(2, 62)} = 0,03$, $p = 0,96$.

Campo Aberto - Linhas Totais

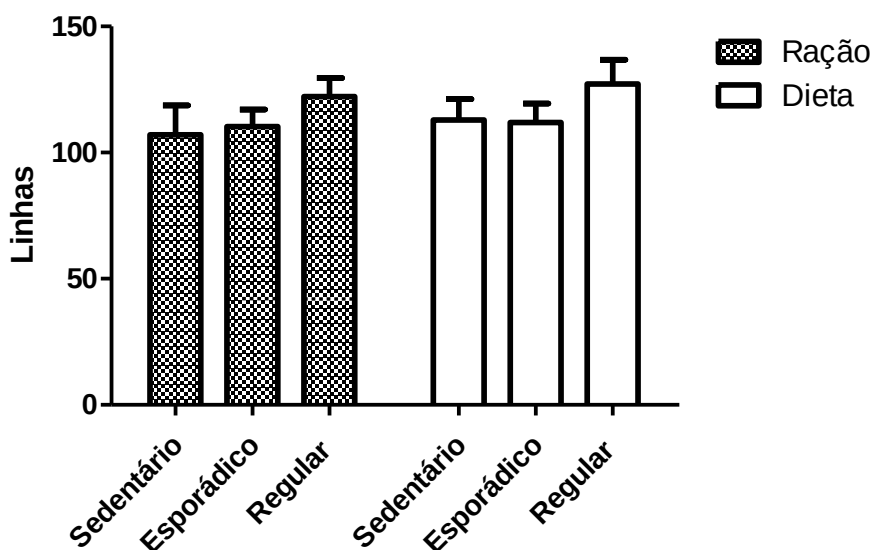


Figura 28 - Dados representam a média $\pm$ EPM do campo aberto, linhas totais das ratas dos diferentes grupos (n 12 – DR n 10). a) (ANOVA de duas vias).

Na figura 29, observamos que a análise ANOVA sobre os levantamentos (rearing) não apresentou diferenças significativas em nenhum dos fatores: dieta: $F_{(1, 62)} = 0,41$, $p = 0,52$, exercício: $F_{(2, 62)} = 0,17$, $p = 0,84$, interação: $F_{(2, 62)} = 0,41$, $p = 0,66$.

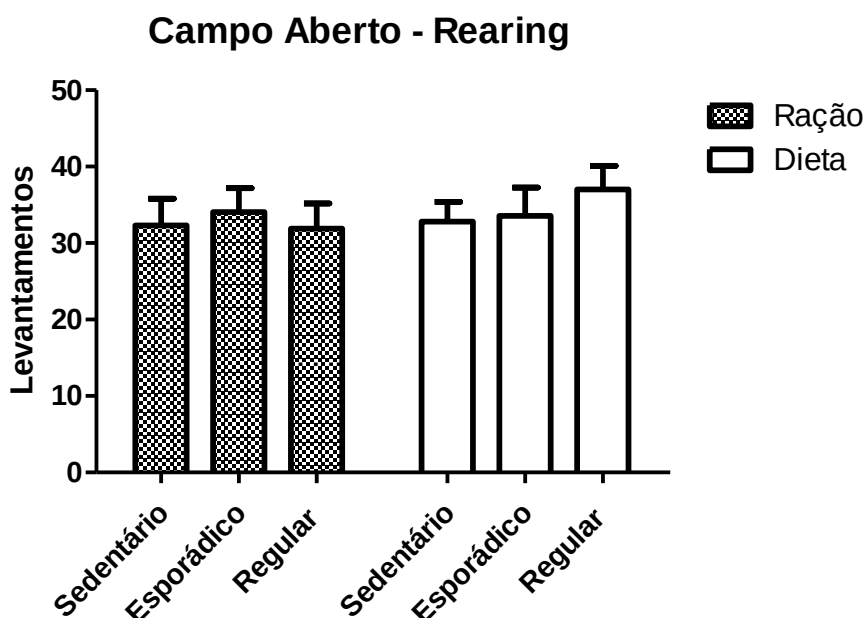


Figura 29 - Dados representam a média $\pm$ EPM do campo aberto rearing das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). (ANOVA de duas vias).

7.16 RECONHECIMENTO DE OBJETOS

Na figura 30, observamos que não foram encontradas diferenças significativas no tempo de investigação dos objetos. O índice de reconhecimento (IR) não foi significativamente diferente em nenhum dos fatores dieta: $F_{(1, 63)} = 0,08$, $p = 0,77$, exercício: $F_{(2, 63)} = 0,44$, $p = 0,64$ e interação: $F_{(2, 63)} = 1,57$, $p = 0,21$.

Reconhecimento de Objetos - Índice de Reconhecimento

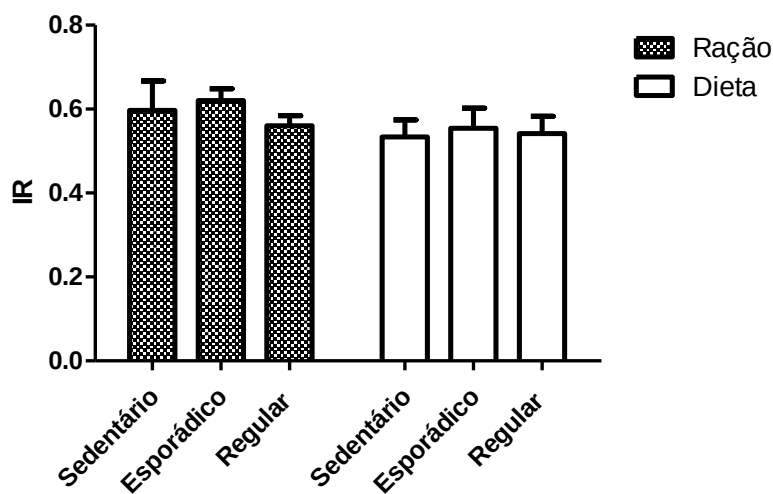


Figura 30 - Dados representam a média $\pm$ EPM do reconhecimento de objetos no índice de reconhecimento das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12 – DR n 10). (ANOVA de duas vias).

7.17 SPLASH TEST

Na figura 31, observa-se os tempos que as ratas levaram para começar a se limpar da solução de sacarose esguichada. A ANOVA de Kruskal-Wallis não mostrou diferença entre os grupos, $X^2 = 3,73$; $p = 0,58$.

Splash - Latência para iniciar o grooming

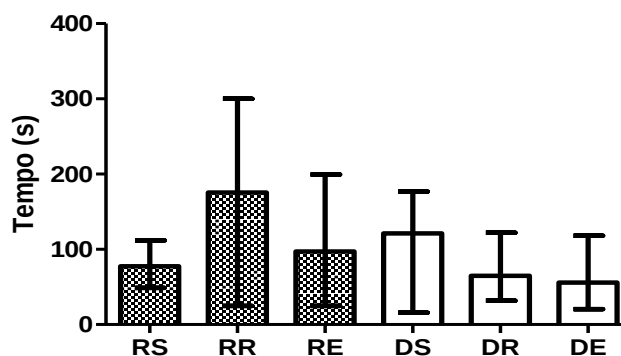


Figura 31 - Dados representam a mediana e intervalos interquartis do tempo gasto para iniciar a autolimpeza no splash test (n 12 – DR n 10) (ANOVA de Kruskal-Wallis).

Na avaliação do tempo total de grooming no splash test (figura 32), não foram encontradas diferenças significativas pela ANOVA de Kruskal-Wallis, $X^2 = 3,73$; $p = 0,58$.

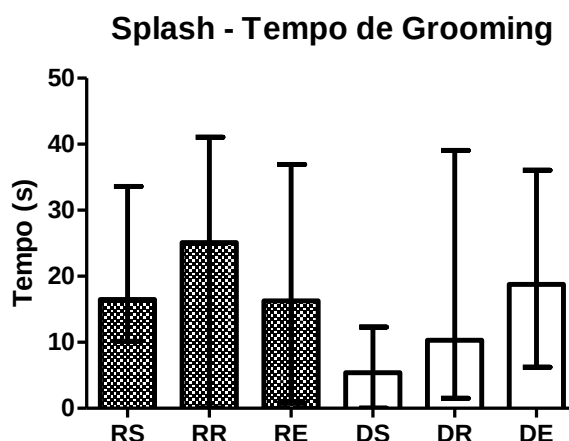


Figura 32 - Dados representam a mediana e intervalos interquartis do tempo total de autolimpeza (grooming) no splash test (ANOVA de Kruskal-Wallis).

Com a observação de que as medianas estavam bastante diferentes, os dados dos grupos RS e DS foram analisados isoladamente. A figura 33 apresenta o resultado após o teste U de Mann-Whitney entre os dois, que deu diferença significativa, $U = 36$, $p < 0,05$, indicando que a dieta provocou uma redução no tempo total de grooming, evidenciando um efeito depressivo

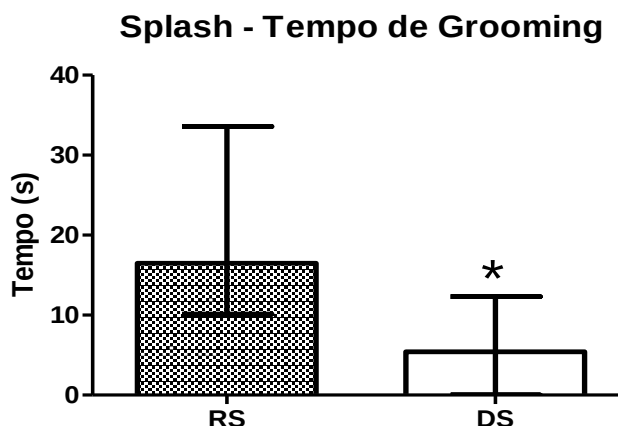


Figura 33 - Dados representam a média $\pm$ EPM do splash no tempo de grooming U das ratas dos diferentes grupos ao final dos testes (n 12). * $p < 0,05$ em relação ao grupo RS (ANOVA de duas vias, seguida do post-hoc de Tukey).

7.18 NADO FORÇADO

Na figura 34, observamos que nenhum dos tratamentos alterou os parâmetros analisados no teste de nado forçado. A ANOVA de duas vias do tempo de imobilidade não foi significativa nos fatores dieta: $F_{(1, 64)} = 0,21$, $p = 0,64$, exercício: $F_{(2, 64)} = 0,33$, $p = 0,71$ ou interação: $F_{(2, 64)} = 0,29$, $p = 0,74$.

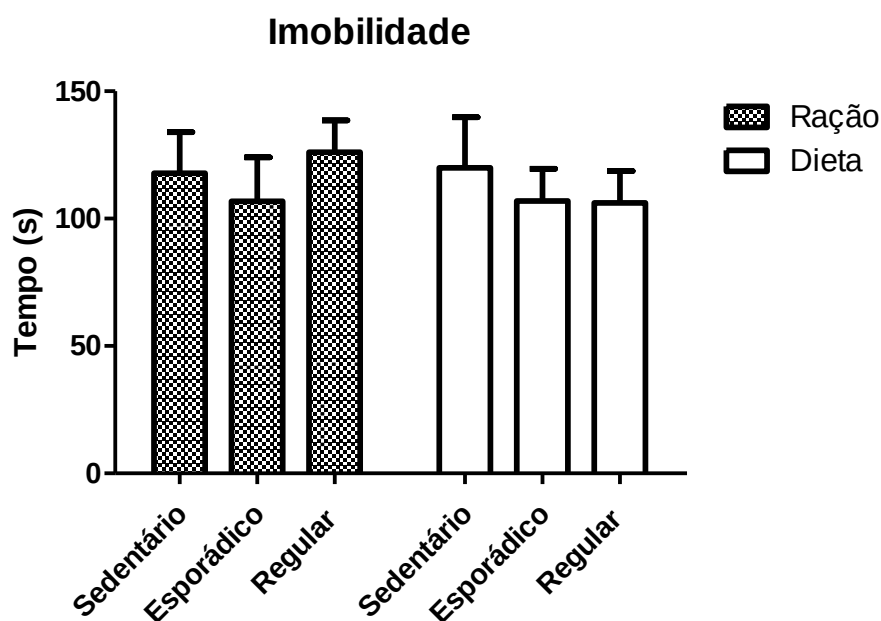


Figura 34 - Dados representam a média $\pm$ EPM da imobilidade no teste de natação forçada das ratas dos diferentes grupos (n 12 – DR n 10). (ANOVA de duas vias).

Na figura 35, pode-se observar que os tempos de natação não foram diferentes para os fatores dieta: $F_{(1, 64)} = 0,71$, $p = 0,40$, exercício: $F_{(2, 64)} = 1,50$, $p = 0,23$ e interação: $F_{(2, 64)} = 0,26$, $p = 0,76$.

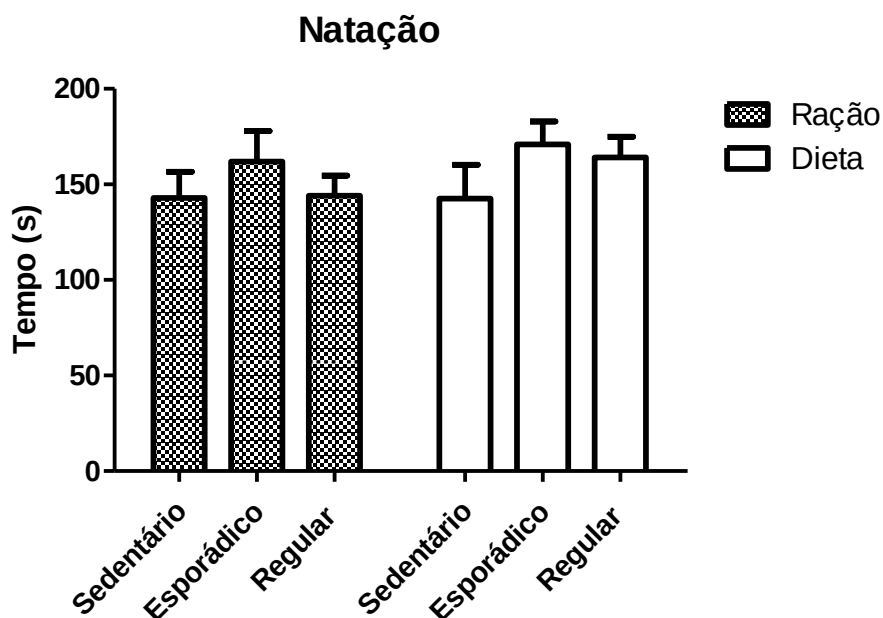


Figura 34 - Dados representam a média $\pm$ EPM da natação das ratas dos diferentes grupos (n 12 – DR n 10). (ANOVA de duas vias).

Os resultados do tempo de escalada também não apresentaram diferenças significativas nos fatores dieta: $F_{(1, 64)} = 0,61$, $p = 0,43$, exercício $F_{(2, 64)} = 2,39$, $p = 0,09$ e interação: $F_{(2, 64)} = 0,28$, $p = 0,75$.

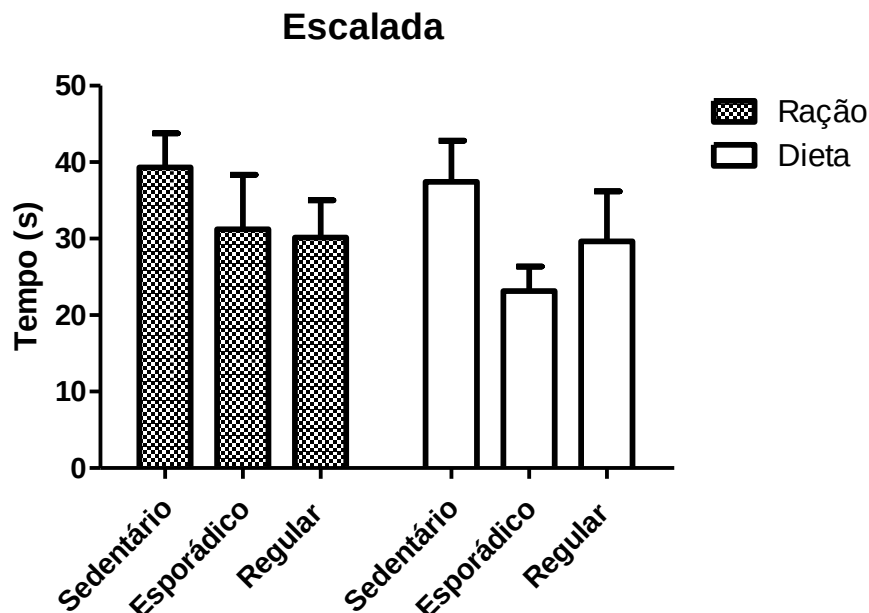


Figura 35 - Dados representam a média $\pm$ EPM da escalada no nado forçado das ratas dos diferentes grupos (n 12 – DR n 10). (ANOVA de duas vias,).

8 DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo indicam que o exercício regular foi mais eficiente para atenuar os efeitos pró-obesidade da dieta ocidental, mas neste modelo animal, podem ter induzido um comportamento tipo-ansioso.

A dieta ocidental foi efetiva ao induzir a obesidade nas ratas analisadas nesse estudo. Ao final dos tratamentos, os três grupos tratados com dieta (DS, DE e DR) estavam com peso corporal maior do que o grupo RS. Analisando a curva de ganho de peso corporal, percebemos que o aumento de peso dos animais DS em relação aos RS ficou significativo a partir da 8ª semana de tratamento com dieta ocidental.

A ANOVA de duas vias indicou que o exercício não teve efeito direto no peso final. Porém, houve efeito do fator interação, indicando influência do exercício no ganho de peso dos grupos DE e DR. Apesar de isso indicar uma redução no peso final, nenhum dos protocolos de exercício foi capaz de significativamente evitar o ganho de peso provocado pela dieta, segundo o pós-teste de Tukey. Mesmo no caso do grupo DR, seu peso foi maior do que o do grupo RR.

Por outro lado, na curva de ganho de peso, até a semana 12, os pesos dos animais exercitados (DE e DR) não diferiram do grupo RS, como visto para o grupo DS, indicando que os exercícios atenuaram esse ganho de peso. Ainda, o teste de Tukey, realizado após a ANOVA de medidas repetidas, indicou um valor de p muito próximo de 0,05 entre os grupos exercitados (DE e DR) e o sedentário (DS), o que pode sugerir uma significância biológica entre as diferenças dos pesos desses grupos em relação ao DS, indicando uma atenuação no ganho de peso dos grupos exercitados tratados com dieta ocidental.

Além do peso, pode-se classificar os animais DS como obesos devido aos maiores estoques de gordura, tanto quantificados isoladamente (mesentérica, periovariana e retroperitoneal) como em conjunto. Ainda, o grupo DS apresentou maior circunferência abdominal, maior índice de Lee (segundo o fator dieta da ANOVA) e maior trigliceridemia que as ratas RS. Muito embora o índice de Lee não seja o mais adequado para este modelo, mas é considerado um preditor de obesidade.

Outros trabalhos com ratos Wistar machos, submetidos a dieta ocidental, apresentaram aumento 13% maior de peso corporal, se comparados ao grupo controle, com aumento nos estoques de gorduras, no índice de Lee e triglicérides (SAGAE *et al.*, 2013; DIDEK *et al.*, 2019). Ratos obesos, submetidos a natação, 5 dias por semana, apresentaram redução de peso final e perfil lipídico, se comparado aos grupos não treinados (AGUIAR E SILVA *et al.*, 2012), como nos nossos achados. As baixas concentrações de triglicérides encontrados nos animais DR corroboram com os achados de Didek, *et al.*, (2019). Conforme a literatura, animais expostos a dieta ocidental apresentam maiores quantidades circulantes de triglicérides, comparados aos animais alimentados com ração padrão (SUÁREZ-GARCÍA *et al.* 2017).

Guerra e colaboradores (2007), demonstraram perda de peso significativa dos animais exercitados 5 dias na semana, quando comparados aos animais exercitados 2 vezes na semana e sedentários. Cigarroa *et al.*, (2016) também demonstrou melhoras no perfil metabólico de ratos, alimentados com dieta ocidental, submetidos ao exercício físico moderado a intenso, 5 dias por semana, os quais apresentaram atenuação do ganho de peso, redução de armazenagem de tecido adiposo e níveis de triglicérides.

A diferença de peso dos animais DE e DR em relação ao DS foi menos significativa do que as diferenças entre a porcentagem de gorduras, sugerindo a

possibilidade de ter havido aumento de massa muscular nos animais exercitados. O fato de os animais exercitados DR e DE não apresentarem circunferência abdominal maior do que o grupo RS, da mesma forma que os do grupo DS reforça essa hipótese. Outras possibilidades podem ser uma compensação da perda de gordura por maior densidade óssea ou mesmo retenção de líquido devido à dieta. A possibilidade do aumento de densidade óssea e massa muscular nesses animais ocorre devido a progressão de carga que ocorreu semanalmente nos animais nas sessões de exercícios, como evidenciado por Lima (2020) em seu estudo.

Em relação ao índice de Lee, houve alterações no fator dieta na ANOVA de duas vias, embora sem diferenças significativas entre os grupos no pós-teste de Tukey, refletindo os aumentos de peso e circunferência em relação ao comprimento dos animais DS. O índice de Lee é um parâmetro utilizado para mensuração do grau de obesidade, porém não é sensível para mensurar composições corporais de depósitos de gorduras centrais dos animais avaliados (BERNARDIS, PATTERSON, 1968).

Do ponto de vista dos parâmetros sanguíneos, o aumento na concentração de triglicérides no grupo DS também foi observado no estudo de Buyukdere *et al.*, (2019) com ratos Wistar machos, comparando a dieta ocidental (alimentos hiperpalatáveis) com uma dieta rica em gorduras (pallets de ração fabricados com quantidades determinadas de gorduras, proteínas e carboidratos (WOODS *et al.*, 2003).

Em nosso estudo, os animais exercitados diariamente (DR) apresentaram uma resistência ao aumento nas concentrações circulantes de triglicérides, o que não foi significativo no grupo DE, indicando que o exercício regular é mais eficiente que o esporádico em evitar a evolução de alterações sanguíneas pela obesidade e aumento dos estoques de gorduras. Resultados semelhantes encontrados no estudo de Cheik e colaboradores (2006) com um protocolo de exercícios de 2 e 5 vezes por semana, os animais exercitados 5 vezes por semanas apresentaram reduções mais significativas que os demais grupos. Esses resultados se confirmam, devido ao efeito do exercício físico regular ser realizado de forma moderada a vigorosa, como nos estudos comentados, diminui os estoques de gorduras, circunferências e triglicérides (ZHANG *et al.*, 2019).

Assim, pode se afirmar que exercício de natação foi efetivo em controlar o aumento de peso e as concentrações de triglicérides dos grupos treinados. Esta é

uma das formas mais efetivas para tratamento da obesidade em ratos (WANG *et al.*, 2020), pois o exercício físico causa diminuição da adiposidade visceral e melhora o perfil lipídico, acarretado um aumento da lipólise e a utilização desses substratos como fonte energética (MOURIER *et al.*, 1997; KAY, SINGH, 2006; JABBOUR, IANCU, 2017).

O aumento expressivo de triglicérides encontrados nos animais que receberam dieta ocidental é ocasionado pelo excesso da ingestão dos alimentos hipercalóricos, que são hiperpalatáveis. Após a ingestão, os lipídeos e carboidratos são absorvidos pelas vilosidades intestinais e formam as lipoproteínas, estas são transportadas pelos triglicérides, que após sofrerem hidrólise pela lipoproteína lipase, se transformam em ácido graxos e glicerol. Esses nutrientes em excesso são estocados como reserva de energia ou utilizados na respiração celular (LAMMERT; ZEEB, 2014).

A dieta ocidental não alterou a glicemia ou o colesterol plasmático no grupo DS, resultados estes que podem estar relacionados à duração do estudo, composição da dieta ou linhagem dos ratos utilizada. No caso da glicemia, existe a possibilidade de a dieta ter provocado um aumento na concentração plasmática de insulina, o que não foi medido nesse trabalho. Esse aumento controlaria melhor a glicemia, explicando a ausência de diferença entre o resultado do DS e do RS no nosso trabalho. Porém, essa maior insulinemia provocaria uma resistência à insulina, caso a dieta persistisse por mais tempo (LEITE *et al.*, 2013).

Esta diferença pode estar ligada ao fato de esse estudo ter sido realizado com fêmeas. Warneke e colaboradores (2014) realizaram seu estudo com machos e fêmeas e não encontraram alterações no perfil metabólico das fêmeas, apenas dos machos. Isso também foi notado no trabalho de Hwang e colaboradores (2010), onde a justificativa é a de que fêmeas apresentaram uma maior resistência no desenvolvimento de hiperlipidemia, hiperglicemia se comparado aos machos, devido a um plausível fator de proteção ocasionado pelo estrogênio. Fêmeas também secretam uma maior quantidade de adiponectina pelos adipócitos, que é um fator de proteção para resistência à insulina e síndrome metabólica, que pode ter interferido com os resultados de glicemia e colesterolemia deste trabalho (RIBOT *et al.*, 2008).

Apesar do aumento dos estoques de gorduras, não encontramos diferenças significativas nos testes de TNF- α . As células do tecido adiposo, quando hipertrofiadas, se encontram em estado de inflamação, as quais secretam citocinas

que afetam as células do sistema imune, como eosinófilos, mastócitos e macrófagos. Quando ocorre um grande recrutamento de macrófagos M1, as células, agora pró-inflamatórias, secretam TNF- α (SALTIEL; JERROLD, 2017). Com o estado inflamatório aumentado, outras citocinas também são encontradas, como a IL-6 e IL-1 β (CASTANON *et al.*, 2014). Esperávamos um aumento das concentrações plasmáticas de TNF- α devido aos estoques de gordura aumentados, encontrado nos animais alimentados com dieta ocidental. Animais submetidos ao exercício, de forma crônica intensa, apresentam melhora a modulação de citocinas inflamatórias (ROSA NETO *et al.*, 2009), resultado que seria esperado nos animais do grupo DR. Outra possibilidade é de a metodologia (ELISA) não ter sido sensível o suficiente para detectar alguma diferença.

Apesar do peso corporal das ratas do grupo DS ficar significativamente maior a partir da 8ª semana de dieta, o consumo de alimentos, medido em quilocalorias (Kcal), foi maior que o do grupo RS já a partir da 3ª semana. Este aumento de ingesta é o responsável pelas alterações discutidas acima.

O consumo semanal dos grupos DR e DE também foi maior do que o grupo RS desde a 3ª e 4ª semana, respectivamente. Assim, nota-se que o menor peso e menores estoques de gordura dos animais exercitados não ocorreu devido à menor ingesta de alimentos, mas sim de maior gasto energético devido aos exercícios. Aliás, o grupo DR consumiu mais calorias que o grupo DS, evidenciado nas semanas 8 e 10, indicando um aumento da busca por alimentos hiperpalatáveis devido ao exercício. Reforçando esse raciocínio, os grupos DR e DE apresentaram consumo maior que o RR e RE, respectivamente, enquanto os grupos RR e RE não foram diferentes do RS. Isto indica que o aumento de consumo devido ao gasto energético ocorreu de forma significativa apenas quando houve oferta de alimentos hiperpalatáveis, que podem ter mudado a percepção de fome ou apetite desses animais. Por outro lado, o exercício pode ter agido como um fator estressante que aumentou a busca pelos hiperpalatáveis, que teriam efeito ansiolítico (SHARMA; FULTON, 2013). Essa relação do exercício com o estresse é melhor discutida mais adiante.

Em humanos, o exercício físico pode atuar no balanço energético e oxidação de gorduras controlando a ingestão de nutrientes. O que ocorre são alterações no hormônio do apetite e na ingestão de energia. Esses são fatores dependentes de

adiposidade, sexo e intensidade do exercício (DORLING *et al.*, 2018). Mulheres têm tendência de recuperar o déficit ocasionado pela prática de exercícios físicos devido a fisiologia da preservação dos estoques de gorduras para fins reprodutivos (WADE; JONES, 2004), por isso há a necessidade do controle dietético durante a prática de exercícios físicos, pois devido a preferência por alimentos de alta densidade calórica aumenta no pós-treino (MASTERSON *et al.*, 2017).

A dieta ocidental estimula o comer hedônico, ou seja, que relaciona o prazer (motivação) ao alimento. O seu consumo pode modificar algumas estruturas neurais, prejudicando a plasticidade no córtex orbitofrontal lateral, região importante para a tomada de decisões, avaliação de recompensas e integração de informações sensoriais, aumentando o impulso e a compulsão alimentar (LALANZA; SNOEREN, 2010). Essas alterações são as responsáveis pela hiperfagia induzida pela dieta. Por isso a dieta ocidental é um dos modelos obesogênicos mais utilizados em pesquisas com roedores, devido a palatabilidade e ao excesso de calorias. Os seus efeitos incluem o aumento do peso corporal, problemas relacionados ao excesso de peso, como a síndrome metabólica, diabetes, gordura no fígado e outros problemas metabólicos (LALANZA *et al.*, 2021). Por outro lado, esta plasticidade pode também ser modulada pelo exercício, sugerindo a ligação do exercício moderado intenso com as vias de recompensa alimentares (EVERO *et al.*, 2012).

De Moraes e colaboradores (2008) realizaram um estudo semelhante a este com ratos machos, onde os animais exercitados não apresentaram aumento expressivo de peso, porém os animais treinados apresentaram um menor consumo calórico se comparado aos demais grupos, ao contrário dos nossos dados de consumo relacionados a dieta. No estudo de Goularte, Ferreira, Sanvito (2012) ratas Wistar foram submetidas a dieta hipercalórica e natação. Foi verificado um aumento da ingestão de alimentos pelos animais exercitados, indo ao encontro dos nossos achados. Warneke e colaboradores (2014) apresentaram resultados que corroboram com nosso estudo, pois eles compararam ratos machos e fêmeas, submetidos a dieta ocidental, encontrando um aumento de consumo calórico apenas nas fêmeas.

Mulheres apresentam maiores concentrações de grelina, hormônio estimulador da fome, se comparado aos homens, após a prática de exercício físico. Isso deve ocorrer pela necessidade do organismo feminino de manter os estoques de gordura,

visando o sucesso da reprodução (STENSEL, 2010), explicando o aumento do consumo das ratas dieta do grupo crônico.

Poucas alterações foram observadas entre os grupos nos testes comportamentais. Em geral, a obesidade não influenciou de forma significativa os comportamentos analisados. Porém, houve leve influência da dieta sobre o comportamento tipo-depressivo e da atividade física sobre o comportamento tipo-ansioso.

No teste de LCE, houve influência do exercício, que parece ter induzido comportamento do tipo ansioso nos animais obesos. Os animais exercitados, tanto do grupo DR como do DE, apresentaram menores tempos de permanência nos braços abertos em relação ao grupo DS.

Porém, as reduções dos tempos de permanência de RE e RR em relação a RS não foram significativas, indicando que os exercícios não foram causadores de um efeito robusto na ansiedade. Poderia se sugerir que a associação entre o estresse de realizar o treino semanal ou diário de natação, associado ao acesso aos alimentos hiperpalatáveis teria sido a geradora do comportamento tipo-ansioso, mas os tempos de DR e DE não foram diferentes do RS, indicando que não se pode inferir um efeito ansiogênico da associação entre obesidade e exercício.

Na verdade, DR e DE só são diferentes de DR porque DR é um pouco maior (porém não de forma significativa) do que RS. Indicando que a dieta pode ter exercido um efeito ansiolítico muito leve (prazer pelo valor hedônico da dieta), que foi abolido pelo estresse do treinamento de natação. A possibilidade de o efeito do estresse ser mais significativo do que um efeito fisiológico da atividade física é reforçada pela ausência de diferença entre DR e DE, pois, se fosse o caso, seria de se esperar que o volume muito maior de atividade do DR tivesse uma influência maior.

A hipótese de que o efeito ansiogênico é muito leve é reforçada pelos resultados de tempo nos braços fechados. Apesar do tempo reduzido do grupo DS, o que significaria efeito ansiolítico, e atenuação desse efeito nos grupos DE e DR, que indicariam um bloqueio do efeito ansiolítico, não houve diferenças significativas entre esses valores, o que sugere uma possível variação biológica, mas que não foi detectada nas análises estatísticas.

Por um lado, há indicação na literatura de que o exercício físico pode ser ansiogênico, pois ratos submetidos a um protocolo de estresse e natação

apresentaram níveis elevados de corticosterona (SAFARI *et al.*, 2020). Por outro lado, pode-se sugerir que essa variação em nosso estudo tenha sido ocasionada pelo o estresse causado pelo deslocamento dos animais de sua caixa-moradia para o tanque de natação, com adição dos pesos, em período em que normalmente estariam dormindo, de acordo com o seu ciclo claro-escuro normal (COHEN *et al.*, 2015), o que também pode estar relacionado ao aumento de consumo de alimentos hiper palatáveis por esses animais (DR e DE).

Mais uma vez, o sexo dos animais pode ter sido o determinante no resultado, pois em outros trabalhos, ratos machos estressados foram submetidos a natação e apresentaram redução da ansiedade (SAFARI *et al.*, 2020). Ainda, a dieta ocidental já foi indicada como ansiogênica, provocando disfunção cognitiva e comportamental, desencadeando comportamentos ansiosos (BAKER *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2018). Porém, Speigh e colaboradores (2016) também constataram o comportamento do tipo-ansioso em ratas submetidas a dieta ocidental. Ainda, ratas de meia idade, alimentadas com dieta ocidental, desenvolveram comportamentos semelhantes a ansiedade, apresentaram aumentos de triglicerídeos e colesterol sanguíneos, peso corporal e gordura visceral no estudo de Estrada-Camarena *et al.* (2020).

Nas ratas, o estradiol ocasiona diferentes respostas ao estresse, durante a vida no animal (LUINE, 2014) podendo ter contribuído para o presente resultado. Ratas submetidas ao exercício físico desenvolveram ansiedade ao longo do estudo de Caliskan, *et al.* (2019). Porém, a dieta palatável parece atenuar os efeitos estressantes ocasionados por traumas em ratos juvenis (ALI *et al.*, 2018).

A ansiedade está relacionada a complexas disfunções em neurotransmissores e hormônios. O estresse crônico, ocasiona uma diminuição de receptores benzodiazepínicos no córtex frontal, hipocampo e hipotálamo (ESTRELA *et al.*, 2015), assim como desregulação no eixo HPA, propiciando comportamentos tipo-ansiosos (MARIOTTI, 2015).

Essas alterações de comportamento não podem ser associadas à efeitos sobre a motilidade dos animais, uma vez que nem a dieta, nem os exercícios, causaram alterações na ambulação dos animais no campo aberto. Não houve diferenças na exploração vertical (rearing) nem na horizontal (linhas totais cruzadas pelo animal). Outros trabalhos também não indicam alterações motoras significativas em função da obesidade dos animais (LALANZA *et al.*, 2021).

Não foram encontradas diferenças significativas no teste de reconhecimento de objetos, evidenciando que a obesidade induzida pela dieta ocidental não interferiu na memória de curto prazo dos animais. Há indicações de que a prática de exercícios físicos seja uma excelente aliada ao desempenho cognitivo, principalmente relacionados a memória. Exercícios aeróbicos aumentam o tamanho do hipocampo, região responsável pelo armazenamento de memórias. O exercício estimula a produção de BDNF e IGF, que modulam a plasticidade do hipocampo e do córtex (ERICKSON *et al.*, 2011; DUZEL *et al.*, 2016). Um estudo com ratos Wistar e camundongos BL/6, submetidos ao treinamento de natação, apresentaram aprendizado mais rápido, se comparado aos grupos controles (AGUIAR *et al.*, 2014).

Os testes utilizados para verificação de comportamento do tipo depressivo usados neste trabalho foram o TNF e o *splash test*. Não houve indício de efeito pró ou antidepressivo causados pela dieta ou pelo exercício, uma vez que não houve diferenças significativas entre os grupos em teste nos três parâmetros avaliados no TNF. O principal parâmetro que indicaria comportamento tipo-depressivo seria o de tempo de imobilidade, que indica desesperança do animal de sair daquela situação, o que se correlaciona com o comportamento de desesperança ou expectativa negativa de futuro observada em pacientes depressivos. Assim, quanto maior o comportamento tipo-depressivo do animal, mais tempo em imobilidade ele permanece (CALIL; MARCONDES, 2006).

Poderia se esperar que os treinos de natação interferissem com este comportamento, uma vez que o estresse de ser colocado para nadar no tanque de concreto poderia mudar a forma de nadar das ratas, devido ao hábito ao ambiente aquático ou a resistência física nesse exercício, mas isso não ocorreu. Os animais acostumados a nadar parecem ter nadado menos e escalado mais que os sedentários, como pode ser visto nas figuras 34 e 35, mas essas diferenças não foram significativas.

No *splash test*, foi espirrada uma solução de sacarose (10%) nas costas das ratas e foi verificado quanto tempo elas levaram para começar a se limpar e o tempo em que ficaram se limpando (*grooming*). A latência está associada ao comportamento de apatia, ou seja, o quanto o animal se incomoda com a sujeira nos pelos e toma a iniciativa de realizar a limpeza, enquanto o tempo total de *grooming* está associado à anedonia, pois uma vez que os animais experimentam a solução doce, tendem a

continuar se lambendo por gostar do sabor. Nesse teste, não houve diferenças na latência para iniciar a autolimpeza, indicando que não houve indução de comportamento apático nem pelo exercício, nem pela dieta. Pela ANOVA de Kruskal-Wallis, também não houve diferenças nas medianas do tempo total de *grooming*. Porém, após a percepção de que o tempo do grupo DS pareceu menor que o do RS no gráfico (fig 30), optou-se por refazer a análise apenas com esses dois grupos, usando o teste U de Mann-Withney. Nesse teste, houve diferença significativa, indicando que o tempo total de *grooming* do grupo DS foi menor que o do grupo RS. Isto implica que a dieta ocidental teve sim um efeito anedônico ou depressivo nos animais. Contudo, esse efeito foi muito leve, uma vez que foi detectado apenas após a análise dos dois grupos isoladamente e não foi detectado no teste do nado forçado. Ainda, essa modesta diferença pode estar relacionada ao hábito de consumir alimentos hiper palatáveis pelo grupo DS, uma vez que as ratas do grupo RS nunca haviam experimentado uma solução doce e podem ter realizado *grooming* por mais tempo devido ao fator novidade da experiência.

Por outro lado, o modelo de dieta ocidental é conhecido por induzir comportamento tipo-depressivo em outros trabalhos. Ratas obesas e estressadas, alimentadas com dieta ocidental, apresentaram comportamentos do tipo ansioso e depressivo (DA COSTA ESTRELA *et al.*, 2015), há na literatura comprovações de que ratas alimentadas com dieta ocidental, quando prenhas, têm a prole com comportamentos do tipo depressivo, apresentando menor volume em regiões importantes no cérebro, como hipotálamo, hipocampo e núcleo arqueado (TRUJILLO-VILLARREAL *et al.*, 2021)

O processo inflamatório causado pela obesidade aumenta as concentrações de citocinas IL-6 e TNF- α , o que propicia ao desenvolvimento de sintomas depressivos, possuindo mecanismos comuns. A obesidade aumenta a concentração de citocinas inflamatórias, secretadas pelos adipócitos, que servem de estímulo para a super ativação do eixo HPA, que devido a hipercortisolemia, estimula o aumento da armazenagem de gordura (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2015). A literatura demonstra que a leptina pode ser um elo entre a depressão e a obesidade (MILANESCHI *et al.*, 2017). Indivíduos obesos apresentam elevadas concentração de leptina na corrente sanguínea, mas sua sinalização não é efetiva. A leptina é um hormônio relacionado ao controle de ingestão de alimentos e peso corporal, quando em disfunção

desenvolve o acúmulo gorduras. Um estudo realizado com homens e mulheres com sobrepeso e com sintomas depressivos, constatou que homens possuíam uma elevada concentração de leptina e obesidade abdominal, foi associado ao aparecimento de sintomas depressivos (MILANESCHI *et al.*, 2012).

As concentrações de BDNF no hipotálamo são importantes quando se fala em depressão. Devido às concentrações aumentadas de citocinas, ocorre uma inflamação no cérebro, propicia o estresse oxidativo, prejudicando as células gliais, córtex pré frontal, e amígdala. A desregulação do glutamato, causado pelas citocinas, leva a excitotoxicidade, afetando a produção de BDNF, os quais são responsáveis pela neurogênese e a neuroplasticidade neural (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2015).

O estresse é um ponto importante, pois a hiperatividade do eixo HPA causa uma hipersecreção de cortisol, que pode levar a atrofia cerebral, regulação negativa de BDNF e redução do hipocampo (ZHAO *et al.*, 2020). Outro fator que influencia é resistência a leptina, encontrada nos obesos. Esta possui receptores no hipotálamo, córtex, hipocampo e amígdala, com função de modulação neural e plasticidade sináptica, também interferindo na produção de BDNF. Em um estudo com camundongos obesos, foi constatado que a resistência hipotalâmica a leptina desencadeia a depressão dos camundongos obesos devido a diminuição de BDNF no cérebro (YAMADA *et al.*, 2011).

O exercício físico também é um aliado no tratamento e prevenção da depressão, pois indivíduos mais ativos fisicamente são mais resistentes ao estresse (NISHIJIMA; KITA 2015), por meio da liberação de miocinas, aumenta a concentração de BDNF no cérebro (ZHAO *et al.*, 2020), por mecanismos relacionados ao funcionamento do hipotálamo. Disfunções nessa região são as responsáveis pelo desenvolvimento de comportamentos depressivos, pois nela está localizado o centro de controle do estresse, regulado pelo eixo HPA. A prática do exercício aeróbico e de resistência propiciam o aumento das concentrações de neurotransmissores monoaminérgicos, como serotonina, norepinefrina, reduzem as concentrações de cortisol circulantes e melhoram indicadores neuroimunológicos (ZHAO *et al.*, 2020). Estudos indicam que exercícios aeróbicos realizados de 3 a 4 vezes na semana, podem reduzir o risco de depressão (STANTON; REABURN, 2014), assim como há indicação de melhoras nos sintomas de depressão quando realizados exercícios de resistência, 2 vezes por semana, associado a redução de fatores inflamatórios

(KHORVASH *et al.*, 2012). O treinamento de força está incluído como benéfico para indivíduos depressivos, pois aumenta a liberação de serotonina, norepinefrina e reduz a liberação concentrações de cortisol, quando realizados 3 vezes por semana com 50% a 70% 1RM (ZHAO *et al.*, 2020).

Uma das limitações desse estudo foi a falta de realização de citologia vaginal para verificação da fase de ciclo estral em que se encontravam as ratas nos dias dos testes comportamentais. As diferenças dos hormônios secretados em cada fase pode influenciar nos resultados comportamentais. Por outro lado, Lalanza e colaboradores (2021) elencaram estudos que não levaram a fase do ciclo em consideração, constatando que as fêmeas não possuem variabilidade comportamental muito significativa quando comparadas aos machos.

Outra limitação foi a falta de habituação dos grupos sedentários (RS e DS) à água, o que promoveria o mesmo estresse de ser submetido ao nado com pesos no período diurno (de sono dos ratos) entre os grupos.

9 CONCLUSÃO

Concluimos que o exercício regular, realizado em 5 dias na semana, foi mais efetivo do que o esporádico (uma vez por semana) em atenuar o aumento dos estoques de gordura e das concentrações de triglicérides sanguíneos provocados pela dieta ocidental em ratas. O efeito do exercício esporádico, mais brando, pode ser considerado benéfico do ponto de vista biológico, mesmo não havendo diferença estatística em relação aos grupos sedentários.

Ainda, o exercício causou aumento no consumo de alimentos hiperpalatáveis, sem afetar o ganho de peso final, o que pode estar associado ao fato de serem usadas fêmeas e ao estresse do treino de natação, que parece ter provocado um comportamento tipo-ansioso. O exercício físico regular apresentou uma leve melhora na glicemia, mantendo sua média abaixo dos demais grupos, porém sem diferenças significativas. Não encontramos diferenças significativas nas concentrações de colesterol e TNF α entre os grupos analisados.

Finalizando, a obesidade não ocasionou alterações de mobilidade nos animais e na memória dos animais analisados. Porém, parece ter induzido um leve comportamento tipo-depressivo dos animais sedentários.

Não houve influência da dieta ocidental ou da prática dos exercícios na memória das ratas em nenhum dos grupos.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR E SILVA, M. A. *et al.* Effects of swim training on liver carcinogenesis in male Wistar rats fed a low-fat or high-fat diet. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**. v. 37, n. 6. 2012.
- AGUIAR, A. Jr., *et al.* Effects of exercise on mitochondrial function, neuroplasticity and anxio-depressive behavior of mice. **Neuroscience**. v. 271. P. 56–63. 2014.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**; tradução Dilza Balteiro Pereira de Campos. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder**. 2 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos mentais**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ANDRÉ, C. *et al.* Inhibiting Microglia Expansion Prevents Diet-Induced Hypothalamic and Peripheral Inflammation. **Diabetes**, v. 66, n. 4, p. 908-919, abr. 2017.
- ANTHONY, T. *et al.* Control of stress-induced persistent anxiety by an extra-amygdala septohypothalamic circuit. **Célula**, v. 156, n. 3 p. 522–536, jan. 2014.
- ALI, E. F. *et al.* Palatable Food Dampens the Long-Term Behavioral and Endocrine Effects of Juvenile Stressor Exposure but May Also Provoke Metabolic Syndrome in Rats. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**. v.19, n. 12, p. 216, set. 2018.
- ARAÚJO, S. R; DE MELLO, M. T.; LEITE, J. R. Transtornos de ansiedade e exercício físico. **Brazilian Journal Psychiatry**, v. 29, n.2, p. 164-71, jun. 2007.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTUDOS DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA – ABESO. **Obesidade pode afetar a memória**. Disponível em < <https://abeso.org.br/obesidade-pode-afetar-a-memoria/>>. Acesso em 15 de jul. de 2020.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade** ABESO (2016). Disponível em < <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>>. Acesso em 29 de outubro de 2021.
- AYALA, A. R. Antagonistas do hormônio liberador da corticotrofina: atualização e perspectivas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 6, p.619-625, dez. 2002.
- BABAEV, O.; PILETTI CHATAIN C.; KRUEGER-BURG D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. **Experimental & Molecular Medicine**, v.50, n.4, p.1-16, abr. 2018.

BARRETT, K. E. *et al.* **Fisiologia Médica de Ganong**. 24 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 768.

BAKER, K. D. *et al.* The impact of obesity and hypercaloric diet consumption on anxiety and emotional behavior across the lifespan. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. v.83, p. 173-182, dec. 2017.

BERNARDIS, L. L. Prediction of carcass fat, water and lean body mass from Lee's nutritive ratio" in rats with hypothalamic obesity. **Experientia**. v.26, n.7, p.789-90. 1970

BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B.D. Correlation between 'Lee Index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **Journal Endocrinology**. v. 40, n. 4, p. 527-528. 1968

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

BEATRIX, R. *et al.* Anxiety, depression, health-related control beliefs, and their association with health behavior in patients with ischemic heart disease. **Orvosi hetila**, v.156, 20, p.813-822, mai. 2015.

BLUNDELL, J. E.; GILLET A. Control of food intake in the obese. **Obesity Research**., v.9, n.4, p.263S-70S, 2001.

BRAY, G. A. *et al.* Management of obesity. **The lancet**. v. 387, n.10031, p. 1947-56, mai. 2016.

BORNSTEIN, S. R. *et al.* Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene–environment interactions. **Molecular Psychiatry**. v. 11, n. 10, p. 892–902, out. 2006.

BORTOLIN, R. C. *et al.* A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. **International Journal of Obesity**. v. 42, n. 3, p. 525–534, mar. 2017.

BOURIN, M. Animal models for anxiolytics. **Dialogues in Clinical Neuroscience**. v. 17, n. 3, p. 295-303, set. 2015.

BUYUKDERE, Y.; GULEC, A.; AKYOL, A. Cafeteria diet increased adiposity in comparison to high fat diet in young male rats. **PeerJ**. v. 7, abr. 2019.

CABRAL-SANTOS, C. *et al.* Similar anti-inflammatory acute responses from moderate-intensity continuous and high-intensity intermittent exercise. **Journal of Sports Science and Medicine**, v.14, n.4, p. 849-856, nov. 2015.

CAI, H. *et al.* Central amygdala PKC-delta (+) neurons mediate the influence of multiple anorexigenic signals. **Nature neuroscience**. v.17, n.9, p. 1240–1248, set. 2014.

CALIL, C. M.; MARCONDES F. K. The Comparison of Immobility Time in Experimental Rat Swimming Models. **Life Sciences**. v. 79, n. 18, p. 1712–1719. 2006.

CALISKAN, H. *et al.* Effects of exercise training on anxiety in diabetic rats. **Behavioural Brain Research**, v. 376, dec. 2019.

CAPURON, L.; MILLER, A. H. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 130, n. 2, p. 226-238. 2011.

CAREK, P. J., LAIBSTAIN, S. E., & CAREK, S. M. Exercise for the treatment of depression and anxiety. **The international journal of psychiatry in medicine**. v. 41, n. 1, p.15–28. 2011.

CASTANON, N. *et al.* “Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes.” **Frontiers in endocrinology**. v. 5 74, may. 2014.

CASSILHAS R. C.; TUFIK S.; DE MELLO M. T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. **Cellular and Molecular Life Sciences**. v.73, n. 5, p. 975-83, mar. 2016.

CASTANON N.; LASSELIN J.; CAPURON L. Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes. **Frontiers Endocrinology**. v. 5, n. 74, mai. 2014.

CAVADAS, C. *et al.* The pathophysiology of defective proteostasis in the hypothalamus: from obesity to ageing. **Nature Reviews Endocrinology**. v.12, n.12, p. 723-733, dec. 2016.

CHEIK, N. C. *et al.* Efeito de diferentes frequências de exercício físico na prevenção da dislipidemia e da obesidade em ratos normo e hipercolesterolêmicos. **Revista Brasileira de Educação Física Esporte**. v. 20 n. 2, p. 121-129. 2006.

CHRIST A.; LAUTERBACH M.; LATZ E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. **Immunity**. v. 51, n. 5, p. 794-811, nov. 2019.

CIGARROA I. *et al.* Treadmill Intervention Attenuates the Cafeteria Diet-Induced Impairment of Stress-Coping Strategies in Young Adult Female Rats. **PLoS One**. v. 11, n.4, abr. 2016.

COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL - COBEA . **Princípios Éticos na Experimentação Animal**. 1991.

COBB L. K. *et al.* The relationship of the local food environment with obesity: A systematic review of methods, study quality, and results. Obesity. **Silver Spring**. v. 23, n. 7, p. 1331-44, jul. 2015.

COELHO-RAVAGNANI C. F. *et al.* Estimativa do equivalente metabólico (MET) de um protocolo de exercícios físicos baseada na calorimetria indireta. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 19, n. 2, p.134-138, abr. 2013.

COHEN, S. *et al.* Diurnal Fluctuations in HPA and Neuropeptide Y-Ergic Systems Underlie Differences in Vulnerability to Traumatic Stress Responses at Different Zeitgeber Times. **Neuropsychopharmacology (New York, N.Y.)**. v. 40, n. 3, p. 774–790. 2015.

COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Journal Trends in Neuroscience**, v. 25, n. 6, p. 295– 301, jul. 2002.

CRYAN, J. F.; MARKOU, A.; LUCKI, I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. **Trends in pharmacological sciences**. v. 23, n. 5, p. 238–245., mai. 2002.

DA COSTA ESTRELA, D. *et al.* Predictive Behaviors for Anxiety and Depression in Female Wistar Rats Subjected to Cafeteria Diet and Stress. **Physiology & Behavior**, v. 151,p. 252–263. 2015.

DAHABREH, I. J.; PAULUS, J. K. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v.305, n.12, p. 1225-1233, mar. 2011.

DA SILVA, L.; KRENCZYNSKI K. R.; NUNES N. Os Benefícios Do Exercício Físico Para a Reabilitação Cardíaca Em Pessoas Acima De 60 Anos. **Revista Brasileira De Prescrição E Fisiologia Do Exercício**. v. 4, n. 21, mai./jun. 2010.

DE ARAUJO, G. G. *et al.* Protocols for Hyperlactatemia Induction in the Lactate Minimum Test Adapted to Swimming Rats. **Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology**, v. 148, n. 4, p. 888–892. 2007.

DE MACEDO I. C.; DE FREITAS J. S.; DA SILVA TORRES I. L. The Influence of Palatable Diets in Reward System Activation: A Mini Review. **Advances Pharmacological Sciences**. v. 2016., p. 7238679, mar. 2016.

DE MORAES C. *et al.* Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. **BMC Physiology**. v. 8, n. 12, may. 2008.

DE OLIVEIRA A. R. S. *et al.* Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. **International Journal Molecular Science**. v. 22; n. 5, p.1-24, mar. 2021.

DEL VECCHIO, F. B.; GALLIANO, L. M.; COSWIG, V. S. Aplicações do exercício intermitente de alta intensidade na síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v.18, n.6, p. 669-687, nov. 2013.

DIDEK, D. *et al.* Association Between Exercise and Treatment with Liraglutide in Obese Rats by Cafeteria Diet. **Brazilian Archives of Biology and Technology**. v. 62, p. e19180563, jun. 2019.

DISHMAN, R. K. *et al.* Neurobiology of exercise. **Journal Obesity**, v. 14, n. 3, p. 345–356, mar. 2006.

DISNER, S. G.; BEEVERS, C. G.; HAIGH, E. A; BECK, A. T. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. **Nature Reviews Neuroscience**, v.12, n.8, p.467-477, jul. 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5**. 5º edição, Porto Alegre: Editora Artmed, 2014.

DORLING, J. *et al.* Acute and Chronic Effects of Exercise on Appetite, Energy Intake, and Appetite-Related Hormones: The Modulating Effect of Adiposity, Sex, and Habitual Physical Activity. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p.1140. 2018.

DUZEL, E. *et al.* Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function?. **Brain : a journal of neurology** v. 139, n. 3, p. 662-73. 2016.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. Spatial vs. non-spatial working memory. **Behavioural Brain Research**, v. 51, n. 1, p. 83–92, out. 1992.

EKELUND U. *et al.* Joint associations of accelero-meter measured physical activity and sedentary time with all-cause mortality: a harmonised meta-analysis in more than 44 000 middle-aged and older individuals. **British Journal of Sports Medicine**, v. 54, n. 24, p.1499-1507, dez. 2020.

ESTRELA D. C. *et al.* Predictive behaviors for anxiety and depression in female Wistar rats subjected to cafeteria diet and stress. **Physiology Behavior**. v. 151, p. 252-263, nov. 2015.

ESTADELLA D. *et al.* Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition**, v. 20, n. 2, p. 218-24, fev. 2004.

ESTRADA-CAMARENA, E. *et al.* Aqueous extract of pomegranate enriched in ellagitannins prevents anxiety-like behavior and metabolic changes induced by cafeteria diet in an animal model of menopause. **Neurochemistry International**, v. 141, p.1-13, dez. 2020.

ERICKSON, K. I. *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** v. 108, n. 7, p. 3017-22. 2011.

EVERO, N. *et al.* Aerobic Exercise Reduces Neuronal Responses in Food Reward Brain Regions. **Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 9, p. 1612–1619. 2012.

FARDET L.; FÈVE B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. **Drugs**, v. 74, n. 15, p. 1731-45, out. 2014.

FAUL, F. *et al.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior Research Methods**, v. 39, n. 2, p. 175-191, mai. 2007.

FEDER, A.; NESTLER, E.J.; CHARNEY, D.S. Psychobiology and molecular genetics of resilience. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 10, n.6, p. 446–457, jun. 2009.

FERREIRA A. *et al.* Cafeteria-diet effects on cognitive functions, anxiety, fear response and neurogenesis in the juvenile rat. **Neurobiology Learning Memory**. v.155, p. 197-207, nov. 2018.

FLEGAL, K. M. *et al.* Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 309, n. 1, p. 71-82, jan. 2013.

FONSECA, R. M. *et al.* Efeitos crônicos do treinamento de exercícios Intermitentes de alta intensidade. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, v.9. 2010.

FONSECA-JUNIOR, S.J. *et al.* Physical exercise and morbid obesity: a systematic review. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva**, v.26, p.67-73. 2013.

FRYE C. A; WALF, A. A. Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of proestrous rats. **Hormones and Behavior**, v.41, n.3, p.306-315, mai. 2002.

FUSCO, S.F.B. *et al.* Anxiety, sleep quality, and binge eating in overweight or obese adults. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.54, p. e03656, dez. 2020.

GARIEPY, G.; NITKA, D.; SCHMITZ, N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, v. 34, n. 3, p. 407-419, mar. 2010.

GOBATTO, C. *et al.* Avaliações fisiológicas adaptadas à roedores: aplicações ao treinamento em diferentes modelos experimentais. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, v.7, n.1, p.137-147, 2008.

GOKDEMIR, O. *et al.* The effect of exercise on anxiety- and depression-like behavior of aged rats. **Behavioural Brain Research**, v.95, n.1, p.8-17, jan. 2020.

GOULARTE, J. F.; FERREIRA, M. B. C.; SANVITTO, G. L. Effects of food pattern change and physical exercise on cafeteria diet-induced obesity in female rats. **British Journal of Nutrition**, v.108, n.8, p.1511-1518, jan. 2012.

GUYTON, A. C.; HALL, J. F. **Tratado de fisiologia médica** - 12. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011

GUERRA, R. L. F, *et al.* Effects of 2 or 5 Consecutive Exercise Days on Adipocyte Area and Lipid Parameters in Wistar Rats. **Lipids in Health and Disease**, v. 6, n. 1, p. 16. 2007.

HALL, F.S. *et al.* Enhanced corticosterone release after a modified forced swim test in Fawn hooded rats is independent of rearing experience. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.69, n.3-4, p.629-634, jul./ago. 2001.

HASKELL, W. L. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Medicine Science Sports Exercise**, v.39, n.8, 2007.

HAWLEY, J. A. Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. **Diabetes Metabolism Research**, v.20, n.5, p. 383-93, set. 2004.

HEIM, C. *et al.* The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. **Psychoneuroendocrinology**, v.33, n.6, p.693-710, jul. 2008.

HERNÁNDEZ, A.; FERNÁNDEZ-GUASTI, A. Male rats with same-sex preference show higher immobility in the forced swim test, but similar effects of fluoxetine and desipramine than males that prefer females. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 171, p. 39–45, ago. 2018.

HÖTTING, K.; RÖDER, B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 37, n. 9, p. 2243-2257, nov. 2013.

HU, C. *et al.* Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. **Plos One**, v.20, n.12, set. 2017.

HWANG, L. L. *et al.* Sex differences in high-fat diet-induced obesity, metabolic alterations and learning, and synaptic plasticity deficits in mice. **Obesity (Silver Spring)**, v.18, n.3, p.463-469, mar. 2010.

ISINGRINI, E. Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. **PLoS One**, v. 5, n. 4, abr. 2010.

ISMAIL, I. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. **Obesity Reviews**, v. 13, n. 1, p. 68-91, set. 2012.

IGLESIAS, M. B.; OLAYA, V. I.; GÓMEZ, C. M. J. Prevalencia de realización y prescripción de ejercicio físico en pacientes diagnosticados de ansiedad y depression. **Atención Primaria**, v. 47, n. 7, p. 428-437, ago./set. 2015.

JABBOUR, G; IANCU, H. D; Acute and chronic exercises: effect on lipid metabolisms in obese individuals. **Science & Sports**, v. 32, n. 6, p. 321-326, abr. 2017.

JOKELA, M. *et al.* Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: pooled analysis of eight studies. **Molecular Psychiatry**, v. 19, n. 8, p. 910-914, ago. 2014.

KAY, S. J; SINGH, M. A. F; The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. **Obesity Reviews**, v. 7, n. 2, p. 183-200, mai. 2006.

KEATING, S. E. *et al.* A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. **Obesity Reviews**, v. 8, n. 8, p. 943-964, aug. 2017.

KESSLER, H. S; SISSON, S. B; SHORT, K. R. The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. **Sports Medicine**, v. 42, n. 6, p. 489-509, dez. 2012.

KHORVASH, M. *et al.* An investigation on the effect of strength and endurance training on depression, anxiety, and C-reactive protein's inflammatory biomarker changes. **Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences** v. 17,n. 1, p. 1072-6. 2012.

KIECOLT-GLASER, J. K.; DERRY, H. M.; FAGUNDES, C. P. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. **The American Journal of Psychiatry**, v. 172, n. 11, p. 1075-1091, nov. 2015.

KIM, J. *et al.* Basolateral to central amygdala neural circuits for appetitive behaviors. **Neuron**, v. 93, n. 6, p. 1464–1479, mar. 2017.

KOSARI, S. *et al.* Effect of western and high fat diets on memory and cholinergic measures in the rat. **Behavioural Brain Research**, n. 1, p. 98-103, nov. 2012.

KURAUTI, M. A. *et al.* Acute exercise restores insulin clearance in diet-induced obese mice. **Journal Endocrinology**, v. 229, n. 3, p. 221-232, jun. 2016.

KRISHNAN V.; NESTLER E. J. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. **The American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 11 p. 1305-1320, set. 2010.

LAMMERT, E.; ZEEB, M. **Metabolism of Human Diseases: Organ Physiology and Pathophysiology**. Springer: 2014.

LALANZA, J. F.; SNOEREN, E. M. S. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 122, p. 92-119, mar. 2021.

LALANZA, J. F. *et al.* Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. **PLoS One**, v. 9, n. 1, jan. 2014.

LAMERS, F. *et al.* Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation

and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. **Molecular Psychiatry**, v. 18, n. 6, p. 692–699, out. 2012.

LEIGH, S. J.; KENDIG, M. D.; MORRIS, M. J. Palatable Western-style Cafeteria Diet as a Reliable Method for Modeling Diet-induced Obesity in Rodents, **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 153, nov. 2019.

LEITE, N. C. *et al.* Glycolytic and mitochondrial metabolism in pancreatic islets from MSG-treated obese rats subjected to swimming training. **Cellular physiology and biochemistry: International Journal Of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, And Pharmacology**. v. 31, p. 2-3. 2013.

LEGER M. *et al.* Object recognition test in mice. **Nature Protocols**, v.8, n.12, p.2531-2537, nov. 2013.

LÉON, S.; NADJAR, A.; QUARTA, C. Microglia-Neuron Crosstalk in Obesity: Melodious Interaction or Kiss of Death? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, p. 5243, mai. 2021.

LIMA, C. A. **Análise das alterações musculares de ratos obesos frente a intervenção do exercício de natação – um estudo envolvendo a composição corporal, morfologia muscular e citocinas circulantes.**2020. 51 f, Tese de Doutorado (Doutorado em Fisioterapia). Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2020.

LUEPTOW, L. M. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 126, ago. 2017.

LUINE, V. N. Estradiol and cognitive function: past, present and future. **Hormones and behavior**, v. 66, n.4, p. 602-18, set. 2014.

LO SAURO, C. *et al.* Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. **Neuropsychobiology**, v. 57, n. 3, p. 95-115, jul. 2008.

LOUZADA, S. M. *et al.* Efeito da obesidade induzida pela dieta da cafeteria sobre os parâmetros oxidativos no ovário de ratas. **Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório**, v. 2, n. 2, p. 92-102, 2013.

LUPPINO, F. S. *et al.* Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Archives of General Psychiatry**; v. 6 n. 3, p. 220–229, mar. 2010.

MARAI, L.; STEIN, D. J.; DANIELS, W. M. U. Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats. **Metabolic Brain Disease**, v. 24, n. 4, p. 587–597, out. 2009.

MARIOTTI, A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. **Future science AO**, v. 1, n. 3, nov. 2015.

MARKHAM, J. A; GREENOUGH, W. T. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. **Neuron Glia Biology**, v. 1, n. 4, p. 351–363, nov. 2004.

MARSON, E. C. *et al.* Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine**, v. 93, p. 211-218, dez. 2016.

MARTINS, C. *et al.* High-intensity interval training, appetite, and reward value of food in the obese. **Medicine Science. Sport Exercise**, v. 49, 1851–1858. 2017.

MASSEAU, I.; DAVIS, M. J.; BOWLES, D. K. Carotid inflammation is unaltered by exercise in hypercholesterolemic Swine. **Medicine Science Sports Exercise**, v. 44, n. 12, p. 2277-2289, dez. 2012.

MASTERSON, T. D. *et al.* Brain Reactivity to Visual Food Stimuli after Moderate-Intensity Exercise in Children. **Brain Imaging and Behavior**. v. 12, n. 4, p. 1032–1041. 2017.

MATTES, R.; FOSTER, G. D. Food environment and obesity. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 22, n. 12. p. 2459-2461, dez. 2014.

MEZIANE H. *et al.* Estrous cycle effects on behavior of C57BL/6J and BALB/cByJ female mice: implications for phenotyping strategies. **Genes, brain, and behavior**, v. 6, n. 2, p. 192-200, mar. 2007.

MIKOSZ, M. *et al.* Sex differences in social modulation of learning in rats. **Scientific reports**, v. 5, n. 18114, p.1-11, dez. 2015.

MILANESCHI, Y. *et al.* Leptin, abdominal obesity, and onset of depression in older men and women. **The Journal of Clinical Psychiatry**. v. 73, p. 1205-1211. 2012.

MILANESCHI, Y. *et al.* Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. **Molecular psychiatry**, v. 24, n. 1, p. 18-33, jan. 2019.

MILANESCHI, Y. *et al.* Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression. **Biological Psychiatry (1969)**. v. 81, n. 9, p. 807–814. 2017.

MILANSKI, M. *et al.* Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 29, n. 2, p.359-370, jan. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE- BRASIL. **Ansiedade**. (2011). Disponível em< https://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/224_ansiedade.html >. Acesso em 15 de jun. de 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL. **Pesquisa Nacional de Saúde – PNS** (2019).

Disponível em: <
<https://aps.saude.gov.br/noticia/10137#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20PNS,57%2C5%25%20em%20homens.>> Acesso em: 26 de janeiro de 2022.

MORATO, S. O Papel da Visão na Aversão aos Espaços Abertos no Labirinto em Cruz Elevado. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 159-174, jan. 2006.

MOTAGHINEJAD, M. *et al.* Protective effects of forced exercise against nicotine-induced anxiety, depression and cognition impairment in rat. **Journal of basic and clinical physiology and pharmacology**, v. 27, n. 1, p.19-27, jan. 2016.

MONTELEONE, P.; MAJ, M. Dysfunctions of Leptin, Ghrelin, BDNF and Endocannabinoids in Eating Disorders: Beyond the Homeostatic Control of Food Intake. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 3, p. 312–330. 2012.

MOURIER, A. *et al.* Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. **Diabetes Care**, v. 20, n. 3, p. 385-391, mar.1997.

NASCIMENTO A. F. *et al.* A hypercaloric pellet-diet cycle induces obesity and comorbidities in wistar rats. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 52, n. 6, p 968-74, ago. 2008.

NASCIMENTO T. B. *et al.* Vascular alterations in high-fat diet-obese rats: role of endothelial L-arginine/NO pathway. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 1, p. 40-45, jul. 2011.

NAZNI, P. Association of western diet & lifestyle with decreased fertility. **The Indian journal of medical research**, v. 140, Supl 1, p.78-81, nov. 2014.

NERY, C. S. *et al.* Medidas Murinométricas e Eficiência Alimentar em Ratos Provenientes de Ninhadas Reduzidas na Lactação e Submetidos ou Não ao Exercício de Natação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 17, n. 1, p. 49-55, fev. 2011.

NGUYEN J. C. *et al.* Western Diet Chow Consumption in Rats Induces Striatal Neuronal Activation While Reducing Dopamine Levels without Affecting Spatial Memory in the Radial Arm Maze. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**. v. 11, n. 22, p. 3-10, fev. 2017.

NILSSON, C. *et al.* Laboratory animals as surrogate models of human obesity. **Acta pharmacologica Sinica**. v. 33, n. 2, p.173–181. 2012.

NISHIJIMA T.; KITA I. Deleterious effects of physical inactivity on the hippocampus: New insight into the increasing prevalence of stress-related depression. **The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine**. v. 4, n. 3, p. 253-258. 2015.

NOWACKA-CHMIELEWSKA M. *et al.* Cerebrocortical proteome profile of female rats subjected to the western diet and chronic social stress. **Nutritional Neuroscience**. v. 17, p. 1-14, jun. 2020

ONOGI, Y. *et al.* PDGFR β Regulates Adipose Tissue Expansion and Glucose Metabolism via Vascular Remodeling in Diet-Induced Obesity. **Diabetes**, v. 66, n.4, p. 1008-1021, jan. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. **Obesity and overweight**. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Acesso em 18 de mai. de 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS (2017). **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. Disponível em <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2%20eng.pdf;jsessionid=33FB97913847449B0E28B4649808EB29?sequence=1>>. Acesso em 15 de jun. de 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS (2020). **Diretrizes da OMS para atividade física e comportamento sedentário**. Disponível em <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337001/9789240014886por.pdf?sequence=102&isAllowed=y>>. Acesso em novembro de 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE – OPAS (2021) **Representante da OPAS/OMS no Brasil faz chamado à ação para acabar com estigma, prevenir e controlar obesidade**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/5-3-2021-representante-da-opasoms-no-brasil-faz-chamado-acao-para-acabar-com-estigma>>. Acesso em 26 de set. de 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. OPAS. **Depressão**. Disponível em <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095>. Acesso em 15 de jun. de 2020.

OHKAWARA, K. *et al.* A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. **International Journal of Obesity**, v. 31, p. 1789-1797, jul. 2017.

OSBORN O.; OLEFSKY J. M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nature medicine**, v. 18, n. 3, p. 363-74, mar. 2012.

OLSZANECKA-GLINIANOWICZ, M. *et al.* Is chronic inflammation a possible cause of obesity-related depression?. **Mediators of inflammation**, v. 2009, p.1-4, jun. 2009.

OGRODNIK, M. *et al.* Obesity-Induced Cellular Senescence Drives Anxiety and Impairs Neurogenesis. **Cell metabolism**, v. 29, n. 5, p. 1061–1077, mai. 2019.

OZBEYLI, D. *et al.* Protective effect of exercise and sildenafil on acute stress and cognitive function. **Physiology & behavior**, v. 151, p. 230-237 nov. 2015.

PACE T. W.; MILLER A. H. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance

to major depression. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1179, p. 86-105, out. 2009.

PAULI, J. R. *et al.* Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 4, p. 399-408, jun. 2009.

PRAVENEK, M. *et al.* Effects of human C-reactive protein on pathogenesis of features of the metabolic syndrome. **Hypertension**, v. 57, n. 4, p. 1-16, out. 2011.

PEDERSEN, B. K. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. Brain, behavior, and immunity, v. 25, n. 5, p. 811-6, jul. 2011.

PEAKE, J. M. *et al.* Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. **Exercise immunology review**, v. 21, p. 8-25. 2015.

PEKKALA, S. *et al.* Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? **The Journal of physiology**, v. 521, n. 21, set. 2013.

PETRY N. M. *et al.* Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Psychosomatic Medicine**, v. 70, n. 3, p. 288–297, mar. 2008.

PENNINX, B. W. J. H. *et al.* Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. **BMC Medicine**, v. 11, n. 129, p. 1-14, mai. 2013.

PIETRELLI, A.; LOPEZ-COSTA, J.; GONI, R.; BRUSCO, A.; BASSO, N. Aerobic exercise prevents age-dependent cognitive decline and reduces anxiety-related behaviors in middle-aged and old rats. **Neuroscience**, v. 202, p. 252-266, 2012.

PINTO, W. B. V. R. *et al.* Teste de labirinto em cruz elevado: aplicações e contribuições no estudo de doenças neuropsiquiátricas em modelos animais. **Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório**, v. 1, n. 1, p. 102-120, jan. 2012

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review, **European Journal of Pharmacology**, v.463, n. 1–3, p. 3-33, fev. 2003.

POIRIER, P. *et al.* Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**, v. 113, n.6, p. 898-918, dez. 2006.

REICHELT, A. C. *et al.* Dietary-induced obesity disrupts trace fear conditioning and decreases hippocampal reelin expression. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 43, p. 68-75, jan. 2015.

RETHORST, C. D.; TRIVEDI, M. H. Evidence-Based Recommendations for the Prescription of Exercise for Major Depressive Disorder. **Journal of Psychiatric Practice**, v. 19, n. 3, p. 204–212, mai. 2013.

RIBOT J. *et al.* Adiponectin and resistin response in the onset of obesity in male and female Rats. **Obesity (Silver Spring)**, v.16, n. 4, p. 723-730, set. 2008.

ROSA NETO, J. C. *et al.* Exhaustive Exercise Causes an Anti-Inflammatory Effect in Skeletal Muscle and a pro-Inflammatory Effect in Adipose Tissue in Rats. **European Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 5, p. 697–704. 2009.

SÁ, F. G. S., *et al.* Obesity Resistance Promotes Mild Contractile Dysfunction Associated with Intracellular Ca²⁺ Handling. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 6, p.588-596, out. 2015.

SAFARI, M. A. *et al.* The Effect of Swimming on Anxiety-Like Behaviors and Corticosterone in Stressed and Unstressed Rats. **International journal of environmental research and public health**, v.17, n.18, p.1-19, set. 2020.

SAGAE, S. C. *et al.* Prevention of metabolic disorders and reproductive performance deficits by the blockade of Angiotensin II AT1 receptor in female rats fed with cafeteria diet. **Physiology Behavior**. v. 119, n. 2, p. 1-8, jul.2013.

SALOMON, R. M. *et al.* Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. **Biological Psychiatry**, v. 54, n. 2, p. 96-104, jul. 2003.

SALTIEL, A. R.; JERROLD M O. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **The Journal of clinical investigation**. v. 127, n. 1, p. 1-4. 2017.

SAMPEY, B. P. *et al.* Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 6, p. 1109-1117, jun. 2011.

SANTOS, M. A. *et al.* Depressão resistente a tratamento: uma revisão das estratégias farmacológicas de potencialização de antidepressivos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v. 55, n. 3, p. 232-242. 2006.

SILVERTHONRN, DEE UNGLAUB. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada** – 5. Ed. Porto Alegre: Artemed, 2010.

SIVANATHAN, S. *et al.* Chronic high fat feeding increases anxiety-like behaviour and reduces transcript abundance of glucocorticoid signalling genes in the hippocampus of female rats. **Behavioural Brain Research**, v. 286, 265–270, jun. 2015

SINGH, M. Mood, food, and obesity. **Frontiers in psychology**, v. 5, n. 925, p. 1-20, set. 2014.

SMOLINSKY, A. N. *et al.* Analysis of Grooming Behavior and Its Utility in Studying Animal Stress, Anxiety, and Depression. **Neuromethods**, v. 42, p. 21–36, jul. 2009.

SHARMA, S.; FULTON, S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 3, p. 382-389, abr. 2013.

SOARESA, B. T. *et al.* Efeito do exercício físico sobre a dislipidemia. **Revista Atenção à Saúde**, São Caetano do Sul, v. 16, n. 58, p. 12-16, out./dez., 2018.

SPEIGHT A. *et al.* Exposure to a maternal cafeteria diet changes open-field behaviour in the developing offspring. **International Journal Development Neuroscience**. v. 57, p. 34-40, abr. 2017.

STANTON R, REABURN P. Exercise and the treatment of depression: a review of the exercise program variables. **Journal Science Medicine Sport**. v. 17, p. 177-182. 2014.

STENSEL, D. Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: implications for food intake and weight control. **Annals Nutrition Metabolism**. v. 57, n.2, p. 36-42, 2010.

STONEROCK, G. L. *et al.* Exercise as Treatment for Anxiety: Systematic Review and Analysis. **Annals Behavioral Medicine**, v. 49, n. 4, p. 542-56, ago. 2015.

SUÁREZ-GARCÍA, S. *et al.* Impact of a cafeteria diet & daily physical training on the rat serum metabolome. **PloS One**. v. 12, n. 2, p. 1-19. 2017.

TAHERICHADORNESHIN, H. *et al.* Comparing Sprint and Endurance Training on Anxiety, Depression and Its Relation with Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rats. **Behavioural Brain Research**, v. 329, p. 1–5. 2017.

TARSO, P.; FARINATTI, V. Apresentação de uma versão em português do compêndio de atividades físicas: uma contribuição aos pesquisadores e profissionais em fisiologia do exercício. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**. v. 2, p. 177-208, jan. 2003.

TORRES, S. J.; NOWSON, C. A. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. **Nutrition**, v.23, n.11-12, p.887-894, nov/dez. 2007.

TRUJILLO-VILLARREAL, L. A *et al.* Maternal cafeteria diet exposure primes depression-like behavior in the offspring evoking lower brain volume related to changes in synaptic terminals and gliosis. **Translational psychiatry** v. 11, n. 1. Jan. 2021.

VALTONEN, M. K. *et al.* Low-grade inflammation and depressive symptoms as predictors of abdominal obesity. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 40, n. 7, p.674-680, out. 2012.

VELLOSO, L. A. The brain is the conductor: diet-induced inflammation overlapping physiological control of body mass and metabolism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.53, n.2, p.151-158, mar. 2009.

VAN ROSSUM, E. F. Obesity and cortisol: New perspectives on an old theme. **Obesity (Silver Spring)**, v. 25, n. 3, p. 500-501, mar. 2017.

VARLAMOV O. Western-style diet, sex steroids and metabolism. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v.1863, n.5, p. 1147-1155, mai. 2017

WADA, T. *et al.* Impact of central and peripheral estrogen treatment on anxiety and depression phenotypes in a mouse model of postmenopausal obesity. **PLoS One**, v. 13, n. 12, p. 1-16, dez. 2018.

WADE, G. N.; JONES, J. E. Neuroendocrinology of nutritional infertility. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology** v. 287, p. 1277–1296. 2004.

WANG, H. *et al.* Moderate-Intensity Aerobic Exercise Restores Appetite and Prefrontal Brain Activity to Images of Food Among Persons Dependent on Methamphetamine: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 13, p. 400. 2019.

WANG, R. *et al.* Impacts of exercise intervention on various diseases in rats. **Journal of Sport and Health Science**, v. 9. n. 3, p. 211-227, out. 2020.

WALF, A. A.; FRYE, C. A. Estradiol decreases anxiety behavior and enhances inhibitory avoidance and gestational stress produces opposite effects. **Stress**, v. 10. n.3, p. 251-260, ago. 2007.

WARDLE J. *et al.* Stress and adiposity: a meta-analysis of longitudinal studies. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 4, p. 771-778, jun. 2011.

WARNEKE, W. *et al.* The impact of cafeteria diet feeding on physiology and anxiety-related behaviour in male and female Sprague–Dawley rats of different ages. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.116, p.45-54, jan. 2014.

WASINSKI, F. *et al.* Exercise and caloric restriction alter the immune system of mice submitted to a high-fat diet. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 1-8, mar. 2013.

WESTER, V. L.; LAMBERTS, S. W. J.; VAN ROSSUM, E. F. C. Advances in the assessment of cortisol exposure and sensitivity. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, v. 21, n. 4, p. 306–311, ago. 2014.

WEGNER, M. *et al.* Effects of Exercise on Anxiety and Depression Disorders: Review of Meta- Analyses and Neurobiological Mechanisms. **CNS & neurological disorders drug targets**, v.13, n. 6, p.1002-1014, 2014.

WEWEGE, M. *et al.* The effects of high-intensity interval training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 6, p. 635-646, jun. 2017.

WILLNER P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. **Neuropsychobiology**, v. 52, n. 2, p. 90-110, jul. 2005.

WIPFLI, B. M.; RETHORST, C. D.; LANDERS, D. M. The Anxiolytic Effects of Exercise: A Meta-Analysis of Randomized Trials and Dose–Response Analysis. **Journal of Sport and Exercise Psychology**, v. 30, n. 4, p.3 92–410. 2008.

WOODS, Stephen C, *et al.* A Controlled High-Fat Diet Induces an Obese Syndrome in Rats. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 4, p. 1081–1087. 2003.

ZINÖCKER M. K; LINDSETH I. A. The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. **Nutrients**, v. 10, n. 3, p. 1-15, mar. 2018.

ZHAO, J. *et al.* Exercise, brain plasticity, and depression. **CNS neuroscience & therapeutics** v. 26, n. 9. 2020.

ZHANG, H. *et al.* Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. **JAMA international medicine**. v. 176, n. 8. 2016.

YAMADA, N. *et al.* Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. **Endocrinology**. v. 152, p. 2634–2643. 2011.

XIAO, J. Physical Exercise for Human Health. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. Ed. Springer. v. 1228, p. 345. 2020.



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
Av. General Carlos Cavalcanti, 4748 - Bairro Uvaranas - CEP 84030-900 - Ponta Grossa - PR - <https://uepg.br>

CARTA

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CARTA DE APROVAÇÃO

Processo/ Process CEUA: 0349197/2020

Protocolo UEPG: 20.000020413-0

Título: O impacto do exercício físico no comportamento e no tecido adiposo visceral em ratas com obesidade

Interessado: Marcelo Machado Ferro

e-mail: mferro@uepg.br

Data de Entrada: 02/09/2020

Resultado: Aprovado

Considerações

A Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Ponta Grossa (CEUA-UEPG) certifica que os procedimentos utilizando animais no projeto de pesquisa acima especificado estão de acordo com a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica (DBCA), estabelecida pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e com as normas internacionais para a experimentação animal. Dessa forma, fica autorizada a utilização de 72 ratos (*Rattus norvegicus*), fêmeas, da linhagem Wistar, com 21 dias de idade e peso aproximado de 30 g, no início do experimento, para a execução desse projeto.