

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE BRASILEIRA

Tamiris Schaeffer Fontoura

**AVALIAÇÃO TRANSGERACIONAL DOS EFEITOS DA DIETA
HIPERCALÓRICA SOBRE O METABOLISMO E COGNIÇÃO EM
RATOS**

JUIZ DE FORA

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

TAMIRIS SCHAEFFER FONTOURA

**AVALIAÇÃO TRANSGERACIONAL DOS EFEITOS DA DIETA
HIPERCALÓRICA SOBRE O METABOLISMO E COGNIÇÃO EM
RATOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde – Área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Martha de Oliveira Guerra

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Eliza Andreazzi

JUIZ DE FORA

2017

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo (a) autor(a)

Fontoura, Tamiris Schaeffer.

AVALIAÇÃO TRANSGERACIONAL DA DIETA HIPERCALÓRICA NO METABOLISMO E COGNIÇÃO EM RATOS / Tamiris Schaeffer Fontoura. – 2017.

Orientadora: Prof. Dra. Martha de Oliveira Guerra

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2017.

1. Transgeracional 2. Obesidade 3. Dieta hipercalórica 4. Metabolismo 5. Memória e ansiedade I. Guerra, Martha de Oliveira, orient. II. Título.

TAMIRIS SCHAEFFER FONTOURA

AVALIAÇÃO TRANSGERACIONAL DOS EFEITOS DA DIETA
HIPERCALÓRICA SOBRE O METABOLISMO E COGNIÇÃO EM
RATOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde – Área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Martha de Oliveira Guerra (Orientadora)
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dr^a. Ana Eliza Andreazzi (Co-orientadora)
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Júlio Cezar de Oliveira
Universidade Federal de Mato Grosso

“Depois de termos conseguido subir a uma grande montanha, só descobrimos que existem ainda mais grandes montanhas para subir.” (Nelson Mandela).

DEDICATÓRIAS

Dedico aos meus pais Ana Maria e Raimundo que estiveram sempre ao meu lado me apoiando e incentivando diante das dificuldades, visando minha formação pessoal e profissional, dando-me suporte emocional e financeiro.

A minha avó Geralda por todo carinho e preocupação.

Ao meu irmão Rodrigo e sua esposa Leia por todo incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Ana Maria e Raimundo, por todo amor, por todo investimento na minha educação, pela paciência, pelo colo nas horas mais difíceis, e principalmente por todo incentivo em me fazer querer sempre crescer cada dia mais. Obrigada por tudo! Sem vocês eu não teria conseguido chegar aonde cheguei! Amo vocês meus velhos!!!

A minha querida avó Geralda, por todos os conselhos, por se preocupar comigo e principalmente, por ser minha mãezinha de coração. Te amo!

Rodrigo e Leia, muito obrigada por fazer meus dias mais alegres, pelas conversas e incentivos na minha carreira, por me emprestar a casa e a internet quando eu precisava e por serem pessoas tão especiais na minha vida.

À toda a família Schaeffer, aos meus tios e tias, aos meus padrinhos, aos meus primos/irmãos, por ser essa grande família que diverte meus dias e que eu tenho orgulho de fazer parte.

Santiago Tavares Paes, eu percebi que nada em nossas vidas acontece por acaso, Deus colocou você na hora certa e no lugar certo para falar que estava precisando de alguém para te ajudar no treinamento dos animais. Até então eu tinha pavor de ratos e nem sabia se era isso mesmo que eu queria, mas sua empolgação pela pesquisa me deixou curiosa, que se hoje eu gosto tanto de pesquisar, devo uma parte disso a você. Obrigada por acreditar em mim desde o início!

No laboratório de fisiologia no ICB, conheci pessoas que se tornaram grandes amigos. Marcos Sacramento e Cássio Gonçalves, apesar de não nos vermos a algum tempo, muito obrigada por serem tão pacientes, por todas as risadas e por todo ensinamento. Vocês são pessoas maravilhosas e que fazem falta no meu dia a dia.

À Professora/amiga Ana Eliza Andreazzi, por acreditar em mim desde o início, por me fazer amar a pesquisa do jeito que eu amo. Aprendi demais nesses últimos anos desenvolvendo estudos ao seu lado! Além de ser uma grande professora e pesquisadora, você é uma pessoa sensacional que eu admiro demais! Agradeço a Deus todos os dias por ter colocado você no meu caminho, pois durante esse tempo amadureci muito como profissional e como pessoa. Obrigada por tudo!

Às Professoras Martha de Oliveira Guerra e Vera Maria Peters, por me receberem tão bem no Centro de Biologia da Reprodução (CBR), por toda orientação, por toda a seriedade com a pesquisa e por todas as críticas mais que construtivas. Amadureci como pessoa e também como pesquisadora nesses dois últimos anos do mestrado e isso devo a vocês duas, que levam o trabalho com seriedade e profissionalismo. As senhoras não formam somente mestres e doutores, mas sim profissionais sérios e competentes naquilo que fazem. Obrigada por todas as experiências!

Aos amigos do CBR, que desde o primeiro dia me receberam tão bem. Profissionais competentes, organizados e dispostos a ajudar. Sem vocês minha pesquisa não teria acontecido. Obrigada Pedro, Jéssica, Ana Paula, Djenane, por sempre me ajudarem no biotério. Obrigada Laetitia e Lorena pela organização e carinho com as minhas amostras. Obrigada ao senhor Zé e a Lilian pelo café que me deixava sempre acordada. Enfim, obrigada a todos, desde a secretaria, até aos colegas de laboratório, de eutanásia e de pós graduação! Muito Obrigada!

À Jéssica e ao Audryo por ajudar com o desenvolvimento do trabalho, pela disposição em aprender e pela preocupação e carinho com a pesquisa.

À Marcella Martins Terra, que se tornou uma grande amiga e que faz falta no meu dia. Aprendi muito com você!

Aos amigos do laboratório de biologia celular da secreção da UEM, em especial ao Professor Paulo Mathias, que sempre me recebem tão bem e me ensinam muito cada vez que vou a Maringá! Fiz grandes amizades por lá.

Aos meus amigos da FAEFID, Bárbara Magalhães, Renato Siqueira, Marcos Paulo Azevedo, Lucas Monteiro, Pablo Ramon, Francielle Oliveira, Jefferson Verbena, Mariane Oliveira, Frederico Duarte, Cristina Batista, Willen Aragão, Diego e Diogo Hilgemberg, Igor Monteiro. Amigos de faculdade para a vida!

À Raquel Rocha, ao Walter, Júnior, Willen, Bianca e a todos os alunos/amigos que fiz na academia Respira-Ação. Sempre quando chego à academia e encontro vocês, toda a rotina cansativa do meu dia se desfaz, porque vocês fazem do meu trabalho uma diversão e não obrigação.

RESUMO

A obesidade é um distúrbio multifatorial complexo causada por fatores genéticos e epigenéticos, dentre outros. Um meio intra-uterino adverso, com excesso ou escassez de alimentos pode expor o feto ao desenvolvimento da síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares quando adultos, podendo ser passado transgeracionalmente através de alterações epigenéticas. O exercício físico é uma forma não medicamentosa de prevenção e tratamento da obesidade, melhorando a aptidão cardiorrespiratória e composição corporal, dentre outros fatores. Este estudo avaliou se a dieta rica em sacarose e lipídios dada a fêmeas da geração F0 durante toda sua vida, incluindo gestação e lactação, afetaria os níveis de ansiedade e os padrões de memória transgeracionalmente e se o exercício físico possui efeito protetor sobre os mesmos parâmetros. Ratas da geração F0 foram distribuídas em quatro grupos: controle sedentário (CSed) e exercitado (CEx); dieta sedentário (DSed) e exercitado (DEx). Dos 21 aos 120 dias de vida os animais realizaram treinamento físico em esteira, com intensidade de moderada a intensa, e os animais controle receberam dieta normocalórica e os animais dieta receberam a dieta high sugar/ high fat (HS/HF) no mesmo período. Machos e fêmeas da geração F1 e F2 foram distribuídos em grupos iguais ao da geração materna ao qual pertenciam; porém, consumiram a ração normocalórica e não realizaram treinamento físico. Foi acompanhado o consumo alimentar dos animais e a evolução do peso corporal dos mesmos. Aos 80 dias, foi realizado teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Aos 90 dias, todos os animais foram submetidos a testes, para avaliação do nível de ansiedade (labirinto em cruz elevado) memórias de trabalho (30 seg) e longo prazo (24h) (teste de esquiva inibitória). Aos 110 dias, houve a eutanásia e os parâmetros biométricos foram avaliados. A dieta normocalórica e o treinamento

físico realizado pela geração F0 promoveram menor acúmulo de gordura nos filhotes machos e fêmeas da geração F1 quando comparados ao CSed1 (gordura retroperitoneal: 37,7% nas fêmeas e 27,6% nos machos; gordura perigonadal: 28,16% nos machos). Diferentemente do que aconteceu na geração F1, os machos do grupo DSed2 apresentaram um maior acúmulo de gordura perigonadal, 19,4%, quando comparados ao grupo CSed2. Adicionalmente, o efeito protetor do treinamento físico com relação ao menor acúmulo de gorduras retroperitoneais e perigonadais na geração F2 só aconteceu no grupo DEx2 e nos machos, com redução de 21% e 26,8%, respectivamente, em relação ao grupo DSed2. As fêmeas dos grupos DSed das gerações F1 e F2 não ficaram intolerantes a glicose, contudo houve redução de 11,2% na glicemia das fêmeas do grupo DEx1 quando comparadas ao grupo DSed1. Ao contrário do que aconteceu nas fêmeas da primeira geração, os machos do grupo DSed1 ficaram intolerantes a glicose, com aumento da glicemia em 18,45% quando comparados ao grupo CSed1. O grupo DEx1 e DEx2 apresentaram redução da glicemia em 18,45% e 24,75% quando comparados ao grupo DSed. A dieta HS/HF consumida pela geração F0 reduziu a memória de longo prazo das fêmeas do grupo DSed2 em 88,6% quando comparadas ao grupo CSed2. Também aumentou os níveis de ansiedade dos animais machos da geração F1 do grupo DSed1 em relação aos grupos CSed1 e DEx1. A dieta HS/HF aumentou o nível de ansiedade dos machos da geração F1 e causou prejuízo na memória de longo prazo das fêmeas da geração F2, além de aumentar a glicemia dos filhotes machos do grupo dieta da primeira geração e, causar maior acúmulo de gordura na geração F2. O treinamento físico teve efeito protetor sobre a glicemia da descendência, reduziu a adiposidade dos filhotes machos e fêmeas de F1 (grupo controle). Tal efeito só se manteve na geração F2

nos filhotes machos do grupo dieta. A dieta HS/HF consumida por fêmeas desde o desmame até a lactação altera o metabolismo, a memória e os níveis de ansiedade nas gerações F1 e F2, particularmente entre os machos. O treinamento físico de intensidade moderada a intensa realizada pela geração F0 protege a progênie.

Palavras-chaves: Epigenética, dieta hipercalórica, memória, ansiedade, exercício físico e ratos.

ABSTRACT

Obesity is a complex multifactorial disorder caused by genetic and epigenetic factors, among others. An adverse intrauterine environment with excess or scarcity of food may expose the fetus to the development of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in adults, and may be transgenerationally passed through epigenetic changes. Physical exercise is a non-medicated form of prevention and treatment of obesity, improving cardiorespiratory fitness and body composition, among other factors. This study evaluated whether the diet rich in sucrose and lipids given to females of the F0 generation throughout their life, including gestation and lactation, would affect anxiety levels and memory patterns transgenerationally and if physical exercise has protective effect on the same parameters. Rats of the F0 generation were divided into four groups: sedentary (CSed) and exercised (CEX) controls; Sedentary (DSed) and exercise diet (DEX). From 21 to 120 days of age, the animals performed physical training on a treadmill at moderate to high intensity, and the control animals received normocaloric diet and the diet animals received the high sugar / high fat (HS / HF) diet during the same period. Males and females of the F1 and F2 generation were distributed in equal groups to the maternal generation to which they belonged; however, consumed the normocaloric chow and did not perform physical training. The food consumption of the animals and their body weight were monitored. At 80 days, oral glucose tolerance test (OGTT) was performed. At 90 days, all animals were submitted to tests, for evaluation of anxiety level (elevated plus-maze) working memory (30 sec) and long-term (24h) (inhibitory avoidance test). At 110 days, there was euthanasia and the biometric parameters were evaluated. The normocaloric diet and physical training performed by the F0 generation promoted a lower accumulation of fat in the offspring, male and female from F1 generation, compared to CSed1 (retroperitoneal fat: 37.7% in females and 27.6% in males, perigonadal fat 28.16%, in males). Differently from what happened in the F1 generation, the males of the DSed2 group presented a higher accumulation of perigonadal fat, 19.4%, when compared to the group CSed2. Additionally, the protective effect of physical training in relation to the lower accumulation of retroperitoneal and perigonadal fats in the F2 generation occurred only in the DEX2 group and in the males, with a reduction of 21% and 26.8%, respectively, in relation to the DSed2 group. Females of the DSed groups of the F1 and F2 generations were

not intolerant to glucose, however, there was a 11.2% reduction in the glycemia of the females of the DEx1 group when compared to the DSed1 group. In contrast to what happened in the first-generation females, males from the DSed1 group were intolerant to glucose, with an increase in blood glucose by 18.45% when compared to the CSed1 group. The group DEx1 and DEx2 had a reduction in blood glucose of 18.45% and 24.75% when compared to the DSed group. The HS / HF diet consumed by the F0 generation reduced the long-term memory of the females of the DSed2 group by 88.6% when compared to the CSed2 group. It also increased the anxiety levels of male F1 generation from the DSed1 group in relation to the CSed1 and DEx1 groups. The HS / HF diet increased the anxiety level of the F1 generation males and caused long-term memory injury in females of the F2 generation, in addition to increasing the glycemia of the first-generation diet group males and causing higher fat accumulation in the F2 generation. Physical training had a protective effect on offspring glycemia, reducing the adiposity of male and female F1 pups (control group). This effect was only maintained in the F2 generation in the male offspring of the diet group. The HS / HF diet consumed by females from weaning to lactation alters metabolism, memory and anxiety levels in the F1 and F2 generations, particularly among males. Physical training of moderate to intense intensity performed by the F0 generation protects the progeny.

Keywords: Epigenetic, hypercaloric, memory, anxiety, physical exercise and rats.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Classificação da Obesidade segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).....	22
---	----

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 OBESIDADE: CLASSIFICAÇÃO E ORIGEM	21
2.2 OBESIDADE NO BRASIL	23
2.3 PROGRAMAÇÃO METABÓLICA	25
2.5 OBESIDADE E ANSIEDADE	31
2.6 OBESIDADE E EXERCÍCIO FÍSICO	32
3. HIPÓTESE	35
4. OBJETIVOS	36
4.1 OBJETIVO GERAL	36
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5. MATERIAL E MÉTODO	37
5.1 OBTENÇÃO DOS ANIMAIS	37
5.1.1 <i>Geração F0</i>	37
5.1.2 <i>Obtenção da geração F1</i>	38
5.1.3 <i>Eutanásia da geração F0</i>	39
5.1.4 <i>Geração F1</i>	39
5.1.5 <i>Geração F2</i>	40
5.2 PESO CORPORAL E CONSUMO ALIMENTAR	40
5.3 TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE (TOTG).	40
5.4 TESTE DE ANSIEDADE E DE MEMÓRIA	41
5.5 LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO (LCE)	41
5.6 ESQUIVA INIBITÓRIA (STEP-DOWN)	42
5.7 EUTANÁSIA	42
5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
6. RESULTADOS	44
6.1 ARTIGO ENVIADO À PUBLICAÇÃO	44
--MANUSCRIPT DRAFT--	45
8 CONCLUSÕES	51
9 REFERÊNCIAS	52
10 ANEXOS	73
10.1 PROTOCOLO DE TREINAMENTO NEGRÃO ET AL.	73

1. INTRODUÇÃO

A obesidade ou o sobrepeso são definidos como o acúmulo excessivo de gordura que afeta negativamente a saúde e a longevidade do indivíduo, (MITCHELL *et al.*, 2011; FLEGAL *et al.*, 2013; MORGEN *et al.*, 2014) desencadeando desordem metabólica como, hiperinsulinemia, resistência à insulina, hiperleptinemia, intolerância à glicose, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial dentre outros fatores (OLUFADI *et al.*, 2008; KOPPLE, 2010; WHO, 2013). De acordo com a Federação Internacional do Diabetes (IDF) a combinação de três dos cinco fatores citados acima, constituem a Síndrome Metabólica (SM) (ALBERTI *et al.*, 2009), que é um distúrbio multifatorial complexo com diversos componentes inclusive fatores genéticos e epigenéticos (MORGEN *et al.*, 2014).

As alterações metabólicas transmitidas epigeneticamente foram denominadas de programação metabólica e ocorrem em fases cruciais da vida como gestação, lactação, infância e adolescência, fases conhecidas como “janelas de programação”. Não só o sobrepeso ou obesidade como também o desenvolvimento neuronal podem ser moduladas epigeneticamente nestas fases cruciais (BRAMBILLA *et al.*, 2011; WOJTYLA *et al.*, 2012; GUINHOYA, 2012; KIM ; PARK, 2013).

Diversos estudos têm mostrado que gestantes com acesso a uma dieta rica em gordura estão mais propensas a alterar o desenvolvimento cerebral do feto além de expô-lo a um alto risco de diversas patologias quando adultos (síndrome metabólica, diabetes Mellitus Tipo 2 e doenças cardiovasculares) (MCMILLEN *et al.*, 2005; STOCKER *et al.*, 2005). Outros estudos observaram que alimentação excessiva, desnutrição, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, uso excessivo de fármacos (antidepressivos), exposição a poluentes e outros, comprometem o desenvolvimento normal da plasticidade neuronal (JANSEN *et al.*, 2012). A plasticidade neural está relacionada com a capacidade dos neurônios de formar novas conexões a cada momento, sendo assim a base para o desenvolvimento da memória e do aprendizado.

O hipocampo é uma das regiões mais importantes para as funções de memória. É uma estrutura localizada nos lobos temporais e exerce papel importante nos processos de aprendizado e memória, principalmente na etapa de consolidação da memória de longo prazo em humanos, e memória espacial em roedores (WANG *et al.*, 2006). No hipocampo são encontrados receptores de glicocorticóide e insulina e a hiperativação desses hormônios pode ser prejudicial tanto a nível metabólico quanto a nível cognitivo (STOCKHORST *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2010). A memória pode ser afetada por diferentes mecanismos:

A) Hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) pelos glicocorticóides que pode causar estresse crônico, aumentando a ansiedade e desencadeando déficits de memória (DEAKIN ; GRAEFF, 1991; SORAVIA, 2006).

b) A hiperinsulinemia, desencadeada pela obesidade, pode levar a inativação de receptores centrais de insulina no hipocampo e como a insulina é responsável pelo crescimento neural no hipocampo, a memória e o aprendizado podem ser prejudicados (STOCKHORST *et al.*, 2004).

Há mais de 20 anos Barker e colaboradores iniciaram estudos que resultaram na hipótese de que variações em fatores ambientais no início da vida, particularmente vinculados à nutrição, podem levar a adaptações no metabolismo que serão capazes de aumentar o risco para doenças crônicas, como obesidade, na vida adulta (BARKER *et al.*, 1999; GODFREY ; BARKER, 2001).

Uma das ferramentas de defesa para o tratamento da obesidade é o exercício físico, pois ele promove melhoria na aptidão cardiorrespiratória, na composição corporal, nos aspectos psicológicos e cognitivos, entre outros (KRAMER *et al.*, 2006; DELEY *et al.*, 2007; LEE *et al.*, 2009). Estudos realizados com humanos e animais mostraram que o exercício físico tem um impacto importante na cognição, no aspecto emocional e no comportamento (COTMAN; BERCHTOLD, 2002; MARKHAM ; GREENOUGH, 2004; MARTINSEN, 2008; SAMPEDRO-PIQUERO *et al.*, 2013). Uma característica importante da programação metabólica é a evidência de que o meio intra-

uterino adverso causa alterações epigenéticas que podem ser transmitidas transgeracionalmente (herança epigenética), ou seja, de mãe F0 para filho F1 e para a geração seguinte F2 (AERTS; VAN ASSCHE, 2003; ZAMBRANO *et al.*, 2005). A maioria dos estudos avalia esse efeito transgeracional em mães desnutridas pelo tratamento com dieta pobre em proteínas.

Este trabalho propôs-se a estudar se uma dieta rica em sacarose e lipídios dada a fêmeas durante toda sua vida, incluindo a gestação e a lactação, causa alterações metabólicas, aumenta os níveis de ansiedade e afeta os padrões de memória transgeracionalmente e se o exercício físico possui um efeito protetor sobre os mesmos parâmetros na descendência.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Na Idade Média e na Antiguidade a obesidade ou o sobrepeso eram sinônimos de “status”, riqueza, fertilidade, beleza, saúde e prosperidade. Estatuetas pré-históricas, incluindo a famosa Venus de Willendorf, eram representadas anatomicamente com obesidade abdominal, como símbolo de beleza e fertilidade (HASLAM, 2007). Essa idéia foi desfeita com a Revolução Agrícola na Idade Moderna (séculos XV a XVIII d.C.) e logo em seguida com a Revolução Industrial no início do século XVIII, pois juntamente com ela vieram avanços socioeconômicos, tecnológicos, científicos, maior oferta de empregos e maior disponibilidade de alimentos transformando o estilo de vida das pessoas (GOTTLIEB *et al.*, 2011).

Após a Segunda Guerra Mundial, houve aumento significativo de doenças crônicas não transmissíveis, tais como as doenças cardiovasculares, diversos tipos de câncer (câncer do colo do útero, vesícula, rim e fígado), diabetes, e obesidade, principalmente nos países do hemisfério norte, possibilitando uma correlação da alimentação, redução de atividade física e outros aspectos vinculados à vida urbana (MONDINI e MONTEIRO, 2000; VISSCHER e SEIDELL, 2001; POPKIN, 2001).

Desta maneira, a facilidade de acesso e o baixo custo de alimentos altamente palatáveis e de grande densidade calórica, juntamente com o sedentarismo e o estresse cotidiano elevado, poderiam justificar o aumento da incidência e prevalência da obesidade no mundo (SWINBURN, 2011).

2.1 OBESIDADE: Classificação e Origem

A obesidade resulta de uma interação complexa que envolve aspectos genéticos, ambientais, metabólicos, fisiológicos, comportamentais e sociais (BRAY; POPKIN, 1998). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2014) a obesidade aumenta o risco do desenvolvimento de diabetes, doença cardíaca, acidente vascular encefálico, certos tipos de câncer (câncer de colo

do útero, vesícula, rim e fígado), apnéia obstrutiva do sono, osteoartrite e afeta negativamente o desempenho reprodutivo.

Para que o indivíduo seja classificado como obeso, uma forma rápida e simples de se avaliar é utilizar o Índice de Massa Corporal (IMC), que é calculado através da equação matemática, do peso corporal em quilogramas, dividido pela altura ao quadrado em metros. De acordo com o resultado o indivíduo pode ser classificado como portador de sobrepeso ou obesidade (Tabela 1). Entretanto, essa avaliação apresenta a limitação de não levar em consideração a massa de gordura corporal ou muscular.

Tabela 1: Classificação da Obesidade segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)

IMC (kg/m²)	Classificação
< 18,5	Baixo peso
18,5 - 24,9	Peso normal
25,0 - 29,9	Sobrepeso
30,0 - 34,9	Obesidade Classe I
35,0 - 39,9	Obesidade Classe II
≥ 40	Obesidade Classe III

A obesidade dobrou nos últimos anos entre os adultos, sendo que em 1980, 11% dos homens e 15% das mulheres eram obesos, em 2014 esses valores foram para 38% de homens e 40% das mulheres. Assim, mais de meio bilhão de adultos em todo mundo são classificados como obesos. Pelo menos 2,8 milhões de pessoas morrem todo ano como resultado do excesso de peso ou obesidade, doença essa que antes era associada a países de alta renda, e hoje também prevalece em países de baixa e média renda (ENES; SLATER 2010; WHO, 2013).

A obesidade não se limita apenas a adultos, a obesidade infantil se tornou um dos desafios de saúde pública do século 21. Crianças com sobrepeso são susceptíveis de se tornarem adultos obesos, além de serem mais propensos a desenvolver diabetes e doenças cardiovasculares em uma idade mais jovem, aumentando o risco de morte precoce (CALI; CAPRIO, 2008; HERMAN *et al.*,

2009). Em 2013, mais de 42 milhões de crianças com menos de cinco anos de idade estavam acima do peso, sendo que 31 milhões delas estão em países em desenvolvimento (WHO, 2013).

Além de um grave problema de saúde pública em todo o mundo (WILBORN *et al.*, 2005), a obesidade tornou-se também uma preocupação econômica, visto que os tratamentos médicos trazem consequências relevantes para a economia de diversos países. O custo anual nos Estados Unidos com gastos em medicamentos relacionados à obesidade foi estimado em cerca de 75 bilhões de dólares (5 a 7% dos custos totais relacionados à saúde), chegando a 90 bilhões em 2002 (FINKELSTEIN *et al.*, 2009). Na Europa os custos relacionados às enfermidades relacionadas com a obesidade variam entre 1% e 5% do custo total com saúde (WILBORN *et al.*, 2005). Em 2002 Sturm, utilizando dados de Healthcare for Communities (HCC), mostrou que a obesidade aumentou em 36% e 77% os gastos com assistência médica e medicamentos, respectivamente, quando comparado a tais gastos com saúde de indivíduos não-obesos. Uma pesquisa mais atual, realizada pelo McKinsey Global Institute (2014), mostrou que no mundo, 2,8% de todas as riquezas são gastos no enfrentamento da obesidade, isso equivale a cerca de R\$ 5,2 trilhões.

Tanto os fatores genéticos quanto nutricionais podem atuar como gatilho para o surgimento das disfunções fisiológicas, corrompendo a homeostasia orgânica e desencadeando distúrbios metabólicos principalmente quando associados ao sedentarismo (HURT *et al.*, 2011). Desta forma, acredita-se que a interação desses fatores (genéticos e ambientais) possa modular o metabolismo energético.

2.2 OBESIDADE NO BRASIL

A obesidade já é considerada uma pandemia mundial, pois a cada ano que passa aumenta consideravelmente (GLUCKMAN *et al.*, 2011; SWINBURN *et al.*, 2011). No Brasil não está sendo diferente, dados do Ministério da Saúde (2015) mostraram que em 2006 42,6% dos brasileiros já tinham sobrepeso e

11,8% já estavam obesos. Em 2013 o percentual de pessoas com sobrepeso aumentou para 50,8% e de obesos passou para 17,5%. Em 2015 o percentual era 52,5% de sobrepeso e 17,9% de obesos. Com relação ao sexo, o percentual de homens com sobrepeso é de 56,6% e obesos de 17,9%, entre as mulheres o sobrepeso atinge 49,1% e obesidade 18,2% (LANCET, 2015).

Dados do ano de 2009 mostraram que 72% de óbitos no país foram por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), esse percentual representa mais de 742 mil mortes por ano. As que mais matam são as doenças cardiovasculares (31,3%), o câncer (16,2%), as doenças respiratórias crônicas (5,8%) e o diabetes mellitus tipo 2 (5,2%). Todas essas condições estão relacionadas, em maior ou menor grau, com a presença de obesidade (SCHMIDT *et al.*, 2011).

Além de a obesidade ser um sério problema de saúde pública e conseqüentemente ter implicações econômicas, elevando os custos médicos, ela também possui conseqüências sociais, tais como, diminuição da qualidade de vida, perda de produtividade, aposentadorias precoces e mortes (FINKELSTEIN *et al.*, 2009). Em 2012, um estudo realizado pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) analisou os custos diretos associados aos pacientes com doenças relacionadas à obesidade e ao sobrepeso e o maior gasto governamental foi com as doenças cardiovasculares (principalmente doença coronariana) somando R\$ 2,37 bilhões, seguido do gasto com os tipos de câncer relacionados com sobrepeso e obesidade (R\$ 998,2 milhões). Os gastos com internações decorrentes das doenças relacionadas à obesidade foram responsáveis por 31,3% desses custos, e aproximadamente 11% destes pode ser atribuída ao excesso de peso e à obesidade.

Diversos fatores podem estar associados com o excesso de peso entre os brasileiros, dentre eles o grau de escolaridade e a prática de exercício físico. Segundo Vigitel (2012) 31% dos brasileiros com 12 anos ou mais de estudos comem 400 gramas diárias de frutas e hortaliças de acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) e apenas 18% da população que não concluiu o Ensino Fundamental ou tem menos de oito anos de escolaridade consomem frutas e hortaliças. A gordura saturada também é

mais comum na mesa das pessoas com menos estudo quando comparadas àquelas com maior escolaridade, sendo 32% contra 27%, respectivamente.

Com o processo de industrialização no país de forma mais expressiva a partir do século passado, o processo de imigração das áreas rurais para as áreas urbanas foi significativo, sendo que em 1970 os moradores das áreas urbanas representavam 58% da população, já em 2000, segundo os dados do Censo, 81% da população residia nos aglomerados urbanos (IBGE, 2002) e acompanhando este deslocamento urbano o aumento de sobrepeso e obesidade entre as décadas de 70 e 90 foram representativos.

Em 2030, cerca de 50% da população poderá ser classificada como obesa. No Brasil o percentual da população com sobrepeso é 57% (MCKINSEY GLOBAL INSTITUTE, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Dados alarmantes e que precisam ser revertidos para uma melhor qualidade de vida da população.

2.3 PROGRAMAÇÃO METABÓLICA

No período pré-natal e até os primeiros anos de vida ocorre o crescimento e o desenvolvimento do sistema nervoso central (SANTOS-MONTEIRO *et al.*, 2002) e endócrino (SYMONDS *et al.*, 2003). Durante o período gestacional e de lactação o hipotálamo está mais vulnerável a influências ambientais, contribuindo para o desencadeamento de patologias na vida adulta, como por exemplo, a obesidade (DAVIDOWA; PLAGEMANN, 2001). Nesses períodos críticos do desenvolvimento, há uma chance maior de agressões e insultos que modificam estruturas ou funções do organismo. Este processo é conhecido como programação (LUCAS, 1990).

Uma das formas de programar um indivíduo, metabolicamente, é expondo-o a um ambiente materno adverso, com escassez ou abundância de alimentos, uso de drogas, bebidas alcoólicas, fumo, poluição, estresse e doenças (HAUSMAN *et al.*, 1991).

Estudos demonstram que o padrão alimentar durante a gestação e lactação pode repercutir na saúde do indivíduo por toda uma vida (BARKER *et al.*, 1993; LUCAS, 1990; BURDGE *et al.*, 2007). O estudo de Ravelli *et al.* (1976), em 1970, analisou 300.000 homens, filhos de mulheres expostas a um período de escassez alimentar (fome holandesa), durante a Segunda Guerra Mundial, em 1940. Os pesquisadores observaram que esses homens na vida adulta apresentaram padrões diferenciados de composição corporal, dependendo da idade em que tinham sido expostos à desnutrição materna durante a vida intra-uterina. As mães que ficaram desnutridas durante o último trimestre da gestação tiveram filhos que apresentaram baixa incidência de obesidade. Entretanto, se a desnutrição ocorresse no primeiro trimestre da gestação, a taxa de obesidade aumentava significativamente.

No século passado, Barker *et al.* (1989) mostraram que o peso ao nascer tinha relação direta com o surgimento de doenças cardiovasculares, hipertensão e desenvolvimento do diabetes tipo 2 e, a partir de seus achados, outros pesquisadores avaliaram o tipo de dieta que a mãe recebeu e sua relação com o peso da prole e da homeostase glicêmica (LUCAS *et al.*, 1990). Van Assche *et al.* (1984) induziram hipoglicemia por estreptozotocina em ratas Wistar durante a gestação e observaram na prole, aumento na resistência à insulina aos 70 dias de vida. Em outro estudo também com ratas Wistar gestantes, a dieta restrita em proteína, induziu na cria, na idade adulta, redução na secreção de insulina, além de intolerância à glicose (DAHARI *et al.*, 1995). A superalimentação com o modelo de redução de ninhada, também apresentou dados significativos. Rinaldi *et al.* (2012) mostraram que animais superalimentados durante a lactação apresentaram aumento da gordura corporal, além de hiperinsulinemia e hiperglicemia.

As janelas de programação são fundamentais para o desenvolvimento humano, pois nestas fases ocorre grande plasticidade neural. Os sistemas nervosos central (SNC) e autônomo (SNA) modulam o metabolismo energético e o peso corporal, sendo assim, a programação “recebida” durante fases cruciais da vida (gestação e/ou lactação) pode ser reprogramada ou acentuada de acordo com o estímulo recebido durante infância e adolescência (MICHELINI, 2007; DRAGANSKI; MAY, 2008). O estilo de vida adotado na fase

entre a infância e adolescência é de suma importância, pois crianças e adolescentes obesos têm maiores chances de se tornarem adultos com excesso de peso (FERREIRA *et al.*, 2015).

Como pode se verificar pelo exposto anteriormente, fatores ambientais podem influenciar a expressão de alguns genes responsáveis pela modulação das respostas metabólicas na prole (JANESICK; BLUMBERG, 2011). Tais modulações são denominadas epigenética, e referem-se a alterações hereditárias na expressão gênica que não podem ser explicadas por modificações na sequência de bases do DNA. A epigenética “modula” o fenótipo ao longo da vida e nas gerações seguintes (CHOI; FRISO, 2010).

Estudos com animais têm sido desenvolvidos com a finalidade de observar o desequilíbrio do balanço energético em fases cruciais do desenvolvimento com maior plasticidade neural. Kozak *et al.* (2000) constataram através de experimento com ratos, que manipulações dietéticas no início da vida modificam os mecanismos de regulação da homeostase energética na vida adulta. A qualidade do alimento ingerido no início da vida é importante para adequar o funcionamento da via hipotalâmica, participando da regulação da conduta alimentar. Grove e Smith (2003) também mostraram que perturbações no balanço energético, durante “períodos críticos” da plasticidade neuronal em primatas, podem causar alterações permanentes na manutenção do peso corporal e levar a anormalidades nos fenótipos do peso corporal quando adulto.

2.4 OBESIDADE E MEMÓRIA

A aquisição de novas informações é o primeiro estágio da memória (LYNCH, 2004) e esse processo requer a atividade integrada de diferentes regiões encefálicas e sistemas de neurotransmissão para que essa informação adquirida seja retida (LYNCH, 2004). A memória tanto de homens, quanto de animais, é proveniente de suas experiências vividas, e como as experiências podem ser as mais variadas possíveis, diferentes tipos de memória ativam

áreas cerebrais distintas assim como mecanismos celulares distintos (IZQUIERDO, 2002).

Existem diferentes classificações para os processos de aprendizado e memória. Segundo Izquierdo (2002) a memória pode ser classificada quanto ao tempo de retenção, sendo subdivididas em:

1. Ultra-rápida: Dura fração de segundos a alguns segundos;
2. Curta duração: Dura minutos ou horas
3. Longa duração: Dura horas, dias ou anos.

E pode ser classificada quanto à sua natureza, sendo subdivididas em:

1. Explícita: Pode ser descrita por meio de palavras
2. Implícita: Não pode descrita por meio de palavras
3. Operacional: Permite o raciocínio e o planejamento do comportamento

Um dos principais neurotransmissores envolvidos na formação da memória é o glutamato, mas além desses, também dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, e outros. O glutamato liberado se liga a alguns receptores específicos, como por exemplo, cainato, N-metil-D-aspartato (NMDA) e receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mRGLU). Quando o glutamato se liga a esses receptores, produz alterações no neurônio-alvo (neurônios que recebem a informação) que abrem canais iônicos e ativam algumas enzimas (proteína quinase A, proteína quinase B, entre outras), todo esse processo ativa mecanismos intracelulares que culminam na síntese protéica. Alterações decorrentes da síntese protéica modificam funções cerebrais que atuam no processo de formação da memória (CAHILL; MCGAUGH, 1998; MCGAUGH, 2000; ABEL; LATTAL, 2001; MCGAUGH, 2002).

Estímulos durante o período pré e/ou pós- natal, como relata Mustard (2010), podem comprometer o comportamento e a aprendizagem na vida futura, pois afetam a função dos circuitos neurobiológicos, diferenciando a função dos neurônios e os circuitos neurais. É através da epigênese que os

neurônios são diferenciados para exercer suas diversas funções, como por exemplo, visão, audição, tato, comportamento, e outros. A epigênese nada mais é do que um processo molecular e celular que governa a função dos genes. Esses processos incluem metilação do DNA, acetilação das histonas, mudanças na estrutura da cromatina, entre outros (MEHLER, 2008; GILBERT; EPEL, 2009). A modificação da cromatina é um mecanismo epigenético chave na regulação da transcrição de genes durante a estabilização de memórias de longo prazo e alterações na acetilação de histonas estão associadas com déficits de memória em modelos de doenças neurológicas (REOLON *et al.*, 2011; CARVALHO *et al.*, 2012). Outros estudos mostram que manipulações comportamentais e farmacológicas durante o tempo de recuperação da memória podem resultar em uma perda permanente de comportamentos aprendidos anteriormente (LATTAL; WOOD, 2013).

A formação da memória envolve mudanças na expressão de genes neuronais. Novos traços de memória se tornam estáveis durante o processo de consolidação, sendo a expressão gênica fundamental para a formação da memória de longo prazo, o que requer a síntese de uma série de proteínas e de mRNAs (PEDROSO *et al.*, 2013). Mecanismos epigenéticos durante a aprendizagem inicial ou recuperação da memória podem levar a memória persistente (memória de longo prazo). Processos envolvidos na recuperação da memória induzem a plasticidade celular, onde um traço de memória anteriormente consolidado pode sofrer uma nova fase de estabilização da proteína dependente e resultar em reconsolidação da memória original ou levar a extinção, onde um novo aprendizado durante um teste de recuperação cria uma memória adicional que reflete as mudanças das condições ambientais (LATTAL; WOOD, 2013).

Dados literários têm abordado a questão relacionada à vulnerabilidade cerebral e distúrbios cognitivos com a obesidade (MOSCOVITCH; WINOCUR, 1995; WHITMER *et al.*, 2005; WOLF *et al.*, 2007; BRUCE-KELLER *et al.*, 2009). Uma das consequências dessa doença crônica são os desequilíbrios hormonais, na qual podemos destacar a resistência a insulina, a hiperinsulinemia e a hiperleptinemia, fatores esses que também estão

envolvidos na consolidação da memória de acordo com diversos estudos (STOCKHORST *et al.*, 2004; HUANG *et al.*, 2010).

Stockhorst *et al.* (2004) encontraram receptores de insulina distribuídos no cérebro, no bulbo olfatório e no hipotálamo, evidenciando que o encéfalo é dependente de insulina e que esse hormônio promove crescimento neuronal no hipocampo, importante para consolidação da memória e do aprendizado. DeBette *et al.* (2010) relacionaram IMC elevado e aumento da gordura abdominal com diminuição do volume encefálico.

A leptina também desempenha papel importante em regiões encefálicas relacionadas à aprendizagem e memória (MARWARHA *et al.*, 2012), pois são encontrados receptores de leptina no hipocampo (HARVEY *et al.*, 2006). Farr *et al.* (2006) mostraram que a leptina regula a excitabilidade e o disparo de neurônios do hipocampo, melhorando o processamento e a retenção da memória quando administrada centralmente em roedores; e que roedores com poucos receptores do hormônio possuem maiores déficits na aprendizagem espacial e na memória.

Parrot *et al.* (2007) acreditam que a resistência à insulina e à leptina encontradas em indivíduos obesos, aumentam as chances de morte neural e portanto colaboram para o baixo desempenho cognitivo. Estudos realizados com homens e animais obesos, que receberam dietas hiperlipídicas e hipercalóricas (dieta de cafeteria), apresentaram piores desempenhos em testes de aprendizado e memória quando comparados ao grupo que recebeu uma dieta equilibrada e que tinham peso normal (HEYNE *et al.*, 2009; ABILDGAARD *et al.*, 2010; BENITO-LÉON *et al.*, 2013).

Em estudos experimentais com animais, aprendizagem e memória são avaliados através de mudanças no comportamento do animal, decorrentes de uma experiência prévia. Os testes utilizados para avaliação da memória em modelos animais incluem, dentre outros, a esQUIVA inibitória, o condicionamento clássico de medo a um estímulo discreto e ao contexto, o teste de reconhecimento de objetos, as tarefas de discriminação simultânea e de corridas pareadas no labirinto em T, e as tarefas com plataforma visível e oculta no labirinto aquático (WANG *et al.*, 2006; ALAEI *et al.*, 2008).

2.5 OBESIDADE E ANSIEDADE

"A síndrome da adaptação geral" proposta por Selye (1936), diz que o estresse ameaça a homeostase do organismo e desencadeia uma série de alterações corporais, por conta de diferentes tipos de condições físicas e psicológicas. Já é sabido que fatores genéticos e endócrinos predisõem a obesidade, mas atualmente têm se abordado a questão psicológica como uma das causas para o agravamento da doença (QUAIOTI; ALMEIDA, 2006).

Andrade *et al.* (1995) estudaram no ambulatório de Obesidade Infantil da Universidade Federal de São Paulo, 134 crianças e verificou que 76,8% apresentavam razões emocionais importantes, associadas ao surgimento e à evolução da obesidade. Campos (1993) identificou características psicológicas em adultos obesos, como por exemplo, passividade e submissão, preocupação excessiva com comida, ingestão compulsiva de alimentos, dependência e infantilização, não aceitação do esquema corporal, temor de não ser aceito ou amado, indicadores de dificuldades de adaptação social, bloqueio da agressividade, dificuldade para absorver frustração, desamparo, insegurança, intolerância e culpa.

A dieta rica em gordura e a relação com o desenvolvimento pré e pós-natal ainda é muito mal compreendida com relação a alterações cerebrais no que diz respeito a comportamento e ansiedade. Mas, muito se especula sobre a hiper ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA) que está relacionado com respostas endócrinas ao estresse (MEANEY, 2001; MCGOWAN *et al.*, 2008; BRUNTON, 2010).

A resposta mais característica ao estresse é a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e corticóide (cortisol em humanos e corticosterona em ratos) na corrente sanguínea, como resultado da ativação do eixo HPA. A secreção de CRH (hormônio liberador de corticotrofina) e vasopressina (AVP) pelo hipotálamo ativa a secreção do ACTH pela pituitária, estimulando a secreção de glicocorticóides pelo córtex adrenal. A hiperativação desse eixo, desencadeada pelo estresse, pode trazer desequilíbrios fisiológicos e

psicológicos, como por exemplo, depressão, ansiedade antecipatória, bipolaridade, entre outras (KENDLER *et al.*, 1995).

Há evidências de que o estresse durante e após a gravidez pode estar ligado a problemas comportamentais e psicológicos na prole, apesar de não se acreditar ser algo puramente hormonal, mas também genético (CHAMPAGNE *et al.*, 2001; WELBERG; SECKL, 2001; MCGOWAN *et al.*, 2008; BRUNTON, 2010).

Esse fator pode ser explicado por uma alteração na função do eixo HPA na prole. As alterações são na expressão de receptores de mineralocorticóides e glicocorticóides em áreas cerebrais, incluindo a amígdala e hipocampo, que são estruturas cerebrais envolvidas na aquisição, consolidação e evocação da memória, além de serem responsáveis também por regular os níveis basais e, durante o estresse, de corticosterona circulante (WELBERG; SECKL, 2001; BRUNTON, 2010).

Durante a gravidez o corpo da mulher sofre muitas mudanças físicas e químicas, incluindo a produção alterada de certos hormônios. Os níveis de cortisol são tipicamente encontrados mais altos em uma mulher grávida (NG, 2011). A elevação do cortisol é essencial para o crescimento do feto e estimula a produção de surfactante, contudo níveis excessivos podem modificar permanentemente o crescimento do feto (SECKL; HOLMES, 2007).

2.6 OBESIDADE E EXERCÍCIO FÍSICO

Uma forma não medicamentosa para o combate da obesidade é a prática regular de exercício físico. São muitos os benefícios trazidos por esta atividade, como por exemplo, a redução da glicemia em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (PEYROT; RUBIN, 1994; SILVA; LIMA, 2001); pois durante a contração muscular ocorre o aumento da taxa de captação de glicose pelo músculo esquelético (ROCKL *et al.*, 2008). O mecanismo responsável por tal processo é a via insulina independente, representada pela proteína quinase dependente de AMP (AMPK). O transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) é abundante nas

membranas celulares do músculo esquelético e tecido adiposo. A contração muscular aumenta a taxa de transcrição e translocação do GLUT4 mediado pela AMPK. Entretanto, em indivíduos obesos e diabéticos tipo 2, a captação de glicose está comprometida devido à marcante resistência à insulina; porém a via da proteína AMPK esta preservada e pode ser ativada através do exercício físico, causando redução da glicemia (GOODYEAR; KAHN, 1998).

De forma crônica, a atividade física pode reduzir os níveis pressóricos (GALLO; CASTRO, 1997) e promover alterações autonômicas e hemodinâmicas importantes para o sistema cardiovascular (FORJAZ, 2003). Essas adaptações reduzem a frequência cardíaca de repouso (aumento do tônus vagal e diminuição do tônus simpático e da frequência cardíaca intrínseca - bradicardia); causam hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo; aumentam o consumo máximo de oxigênio (VO₂ Máx.) e promovem angiogênese, pois aumentam o fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos e cardíaco. Em resumo, o corpo sofre adaptações cardiovasculares e respiratórias durante o exercício para suprir às demandas do músculo ativo. De forma prolongada, o indivíduo melhora o seu desempenho e os mecanismos hemodinâmicos, humorais e neurais que são responsáveis pela queda pressórica pós treinamento físico (WILMORE; COSTILL, 2003).

O exercício físico também estimula a secreção de determinados hormônios, como a secreção das catecolaminas, que são reguladas através do sistema nervoso simpático (sistema simpato adrenal) e seus efeitos são importantes para o metabolismo energético, pois aumentam a taxa metabólica, a glicogenólise no fígado e no músculo ativo, a força de contração do coração e a liberação de glicose e ácidos graxos livres para a corrente sanguínea. Pesquisas têm mostrado que ratos submetidos a programa de natação apresentaram aumento na atividade simpática, da mobilização de ácidos graxos e redução da atividade elétrica do nervo vago (ZOUHAL *et al.*, 1998). Outro estudo com camundongos tratados com glutamato monossódico, submetidos a exercício de natação logo após o desmame, mostraram maior conteúdo de catecolaminas, inibição da obesidade e normalização dos níveis de glicose e insulina, quando comparados com aqueles também tratados com glutamato monossódico, porém sedentários (ANDREAZZI, 2009).

Existe também forte relação do desenvolvimento da capacidade aeróbica com a melhora das funções cognitivas (MOLLOY *et al.*, 1988; WILLIAMS; LORD, 1997), pois é sabido que o exercício físico ajuda a proteger funções cerebrais (KRAMER *et al.*, 2006), na parte cognitiva, emocional e comportamental (KASHIHARA *et al.*, 2009; SAMPEDRO-PIQUERO *et al.*, 2013). Estudos desenvolvidos na década de 90 mostraram que pessoas moderadamente ativas possuem menos riscos de serem acometidas por disfunções mentais, quando comparadas a pessoas sedentárias (MOLLOY *et al.*, 1988; MAZZEO *et al.*, 1998; ANTUNES *et al.*, 2001). Segundo McAuley e Rudolph (1995), o exercício contribui para a integridade cerebrovascular, o aumento no transporte de oxigênio para o cérebro, a síntese e a degradação de neurotransmissores, dentre tantos outros benefícios já citados acima, melhorando assim a qualidade de vida. Adicionalmente, estudos desenvolvidos com o objetivo de compreender as bases neurobiológicas, apontaram que ocorrem modificações na atividade neural (COSTA *et al.*, 2012) e crescimento celular (VAN PRAAG *et al.*, 1999) devido aos benefícios do exercício físico.

Corroborando este achado, os benefícios cognitivos evidenciados através do exercício físico mostram sua importância para as respostas do sistema nervoso central, tais como, o aumento da plasticidade neural, a neurogênese e produção de fatores neurotróficos (VAN PRAAG *et al.*, 1999; COTMAN; BERCHTOLD, 2002; EADIE *et al.*, 2005).

3. HIPÓTESE

Um ambiente perinatal adverso, decorrente do consumo materno de uma dieta rica em sacarose e lipídios, causa alterações metabólicas, dos padrões de memória e ansiedade que podem ser transmitidos transgeracionalmente. Porém o exercício físico crônico, simultâneo a adversidade nutricional materna, possui um efeito protetor contra tais alterações.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo foi verificar se uma dieta rica em sacarose e lipídios causa alterações metabólicas, de ansiedade e de memória transgeracionalmente. Também, objetivou-se avaliar o efeito protetor do exercício físico em reverter, transgeracionalmente, essas alterações.

4.2 Objetivos Específicos

1. Quantificar o ganho de peso corporal e ingestão alimentar de ratos (machos e fêmeas) das gerações F1 e F2;
2. Quantificar os estoques de gordura visceral (retroperitoneal e perigonadal) de ratos (machos e fêmeas) das gerações F1 e F2;
3. Avaliar a homeostase glicêmica de ratos (machos e fêmeas) das gerações F1 e F2;
4. Avaliar os padrões de memória e o nível de ansiedade de ratos (machos e fêmeas) das gerações F1 e F2.

5. MATERIAL E MÉTODO

5.1 Obtenção dos animais

Foram utilizadas ratas Wistar (n=40) recém-desmamadas com 21 dias de vida (F0), com peso médio de 25 – 35 gramas, obtidas do Biotério Centro de Biologia da Reprodução (CBR) da Universidade Federal de Juiz de Fora CIAEP nº 01.0048.2013.

Todos os animais foram alojados em gaiolas de polipropileno, com quatro animais por gaiola, com livre acesso a ração (Nuvital®, Curitiba, Brasil) e água filtrada, não esterilizada, mantidas em armários climatizados com controle de fluxo de ar, umidade relativa do ar (60 ± 10) e temperatura constante ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), O alojamento mantém ciclo claro-escuro de 12 horas, iniciando-se a fase clara às 7 horas e concluída às 19 horas.

Todos os procedimentos experimentais realizados foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA da Universidade Federal de Juiz de Fora (protocolo 048/2014).

5.1.1 Geração F0

As fêmeas da geração F0 (n=40) foram distribuídas em quatro grupos: controle sedentário (CSed/n=10), controle exercitado (CEEx/n=10), dieta sedentário (DSed/n=10) e dieta exercitado (DEX/n=10). O grupo controle recebeu ração padrão (ração Nuvital), e o grupo dieta recebeu ração rica em sacarose e lipídios de acordo com o protocolo de Park e colaboradores (1999), pré-fabricada pela empresa PragSoluções Comércio e Serviços Ltda, Jaú-SP, Brasil. O treinamento físico foi realizado seguindo o protocolo de exercício de Negrão *et al.* (1992) com adaptações. O exercício físico e a dieta foram iniciados aos 21 dias de vida dos animais e finalizados aos 120 dias.

5.1.1.1 Protocolo de treinamento

Os animais começaram o treinamento na esteira aos 21 dias de vida e as duas primeiras semanas foram de adaptação com velocidade inicial de 10 m/min e com duração de 10 minutos, evoluindo para 20 minutos e velocidade de 12 m/min. Após o período de adaptação, iniciaram-se as sessões de treinamento que constaram de três vezes por semana, em velocidade de 12 m/min. e duração de 20 minutos. O treinamento foi mantido até os 120 dias de vida das fêmeas, que terminaram as sessões de treinamento com velocidade de 20 m/min. e duração de uma hora, conforme mostrado na a tabela 1.

Os animais realizaram também três testes de esforço, o primeiro com 36 dias, logo após a adaptação, o segundo teste aos 80 dias e o último com 120 dias, seguindo o protocolo de esforço máximo. O protocolo de esforço iniciava com velocidade de 10 m/min, e a cada intervalo de 3 minutos era acrescido 1 m/min. O ponto de fadiga foi determinado a partir do momento que o animal não conseguia manter o ritmo exigido pelo estágio do teste e por conta disso se mantinha na grade de estímulos, ao detectar-se essa condição, a grade de estímulos era imediatamente desligada e o animal removido da esteira (SOARES *et al.*, 2004).

5.1.2 Obtenção da geração F1

Após 120 dias de vida das fêmeas da geração F0 (n=20), foi verificado o ciclo estral de todos os grupos, através de esfregaço vaginal, realizado através de lavado vaginal com pipeta e água filtrada. A secreção coletada foi analisada em microscópio óptico, para determinar a fase do ciclo estral em que o animal se encontrava.

As fêmeas em fase de proestro foram alocadas em gaiolas na razão de três fêmeas e um macho. A presença de espermatozóides no esfregaço vaginal, realizado na manhã seguinte ao acasalamento, foi considerada indicativo de possível prenhes do animal. Próximo à data provável do parto (20º

dia pós-inseminação) as ratas foram alocadas em caixas individuais para a construção do ninho e parir a ninhada para formar a próxima geração (F1).

5.1.3 Eutanásia da geração F0

Após o desmame dos filhotes da geração F1, as fêmeas da geração F0 foram eutanasiadas por exsanguinação total seguida de ruptura do diafragma sob anestesia, cetamina (90 mg/kg ip.) e xilazina (10 mg/kg ip.) (König SA®, Avellaneda, Argentina).

5.1.4 Geração F1

Após o desmame dos animais aos 21 dias de vida, os filhotes machos e fêmeas da geração F1 (n=120) foram pesados e separados em quatro grupos de acordo com o grupo materno F0 ao qual pertencia: controle sedentário (CSed1/n=30), controle exercitado (CEx1/n=30), dieta sedentário (DSed1/n=30) e dieta exercitado (DEx1/n=30). Todos os animais da geração F1 receberam ração padrão (ração Nuvital®, Curitiba, Brasil) e não foram exercitados.

Aos 80 dias os animais foram submetidos ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (PELLOW *et al.*,1985). Aos 90 dias todos os animais foram submetidos aos testes de ansiedade e memória (labirinto em cruz elevado e esquiiva inibitória, respectivamente).

Aos 110 dias de vida, depois da realização de todos os testes, os machos (n=60) e fêmeas (n=40) foram eutanasiados, outras 20 fêmeas foram separadas para verificar o ciclo estral, através de esfregaço vaginal e realização do acasalamento como descrito anteriormente, para a formação da geração F2.

5.1.5 Geração F2

Após o desmame aos 21 dias de vida, os filhotes machos e fêmeas da geração F2 (n=120), também foram pesados e separados em quatro grupos de acordo com o grupo materno F1 ao qual pertencia: controle sedentário (CSed2/n=30), controle exercitado (CEx2/n=30), dieta sedentário (DSed2/n=30) e dieta exercitado (DEx2/n=30). Os animais da geração F2 também receberam dieta padrão (ração Nuvital®, Curitiba, Brasil) e não foram submetidos ao treinamento físico em esteira.

Os mesmos procedimentos com relação ao teste oral de tolerância a glicose e aos testes de ansiedade e memória realizados com a primeira geração, também foram realizados na geração F2 (PELLOW *et al.*, 1985; PELLOW; FILE, 1986). Aos 110 dias de vida todos os animais foram eutanasiados.

Todos os procedimentos descritos abaixo foram realizados nas gerações F1 e F2.

5.2 Peso corporal e consumo alimentar

A evolução ponderal dos animais das gerações F1 e F2 e o consumo alimentar foi registrado uma vez por semana [$CA(g) = (Df - Di)/4/7$] (CA= consumo alimentar, Df= dia final, Di= dia inicial / número de animais/dia) assim como o peso dos mesmos até os 110 dias (de OLIVEIRA *et al.*, 2013).

5.3 Teste oral de tolerância à glicose (TOTG).

Os animais foram submetidos a jejum de 5 horas para realização deste teste e alojados em caixas individuais. Praticou-se um corte mínimo na cauda do animal para obter sangue para dosagem de glicose, que foi medida no tempo zero (T0) e, após ministrar 2g/kg de peso corporal de solução de glicose a 50%, via gavagem, nos tempos T1 (15min), T2 (30 min), T3 (60 min) e T4

(120min). Todas as amostras foram analisadas em glicosímetro (Accu-ChekBlood Glucose Meters).

5.4 Teste de ansiedade e de memória

Para verificação do grau de ansiedade, foi utilizado o teste de labirinto em cruz elevado (LCE), pois esse teste tem sido o mais utilizado na investigação de comportamentos referente a respostas de medo e ansiedade (CARVALHO *et al.*, 2012). Com relação à memória de longo prazo e de trabalho, foi realizado o teste de esQUIVA inibitória (step-down) (QUILLFELDT, 2010)

5.5 Labirinto em cruz elevado (LCE)

O labirinto em cruz elevado consiste em um aparato de madeira elevado a 50 cm do solo, constituído de dois braços opostos fechados por paredes sem cobertura e dois braços opostos abertos, que era higienizado com álcool 70% antes de colocar o animal no labirinto. Para filmar a entrada e saída do animal nos braços abertos e fechados, uma câmera filmadora foi colocada acima do labirinto. Os animais foram colocados no braço aberto de costas para o centro do labirinto, e a partir daí, começava a filmagem que tinha a duração de 5 minutos.

Para indicação de ansiedade foram utilizados dois parâmetros percentuais. O primeiro parâmetro avaliado foi o percentual de entradas nos braços abertos (% nOA), dado pela fórmula: (número de entradas nos braços abertos dividido pelo número de entradas nos braços abertos e fechados) x 100. O segundo parâmetro foi o tempo percentual de permanência do animal nos braços abertos (% tOA), dado pela fórmula (tempo de permanência nos braços abertos dividido pelo tempo de permanência nos braços abertos fechados) x 100. A utilização do % nOA e do % tOA ao invés da simples medida do número de entradas e do tempo de permanência nos braços abertos tem a vantagem de controlar uma importante variável interveniente que é a

atividade locomotora do animal, pois ao se medir o grau de atividade nos braços abertos em relação à atividade em ambos os braços os efeitos de uma maior ou menor atividade exploratória ficam corrigidos (RODGERS; DALVI, 1997).

5.6 Esquiva inibitória (Step-down)

Para o teste da esquiva, o animal foi colocado sobre uma plataforma de metal com 22,5 cm de comprimento, 7 cm de largura, 2,5 cm de altura, que fica posicionada adjacente a uma das paredes laterais do aparato. No restante da caixa, o assoalho é formado por uma grade de barras metálicas, apresentando 0,1 cm de diâmetro e se encontram separadas umas das outras por um espaço de 1 cm.

Para realização do teste, os animais foram colocados sobre a plataforma de metal e quando a tampa da caixa era fechada o cronômetro era acionado.

Para análise de memória de trabalho, esperava-se o animal descer na grade de estímulo com as quatro patas e então se aplicava um choque com 0,5 μ A de intensidade e 2 segundos de duração. O animal era removido da caixa e após 30 segundos, era colocado novamente sobre a plataforma e se observava quanto tempo ele demoraria a descer novamente com as quatro patas na grade de estímulo. Para análise de memória de longo prazo, era realizado o mesmo procedimento descrito acima, após 24 horas da realização do teste, se o animal não descesse em até 3 minutos, nos dois testes, o mesmo era retirado do aparato e devolvido à sua gaiola. O tempo de 3 minutos (180 segundos) é o tempo máximo que o animal pode ficar no aparato. Este tempo para retenção da memória foi definido como tempo de latência, proposto por Izquierdo e Dias (1984); Izquierdo e Netto (1985).

5.7 Eutanásia

Após 5 horas de jejum, os animais foram eutanasiados por exsanguinação total sob anestesia com cetamina (90 mg/kg ip.) e xilazina (10

mg/kg ip.) (König SA®, Avellaneda, Argentina), seguida de ruptura do diafragma.

A gordura visceral foi calculada tomando-se o peso (g) do tecido adiposo retroperitoneal e gonadal. A medida do comprimento naso-anal foi usado para a estimativa do índice de Lee IL, $[IL = (MC(g))^{1/3} / CNA(cm) \times 100]$ onde MC = massa corporal; CNA= comprimento naso-anal (BERNARDIS; PATTERSON, 1968).

5.8 Análise estatística

Com intuito de verificar os pressupostos de normalidade e de homocedasticidade, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Na análise descritiva, as variáveis estudadas foram expressas por média e desvio padrão da média (DP).

Para a análise de dados homocedásticos foi utilizado o teste ANOVA *One Way*, seguido do teste *post hoc* de *Tukey* com intuito de identificar a diferença entre os grupos.

Para dados não homocedásticos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e havendo diferença significativa o teste utilizado foi de Mann-Whitney considerando $p < 0,01$.

Todos os dados foram analisados com o auxílio do programa GraphPad Prism 5.0. Consideraram-se significativos os valores de $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1 Artigo enviado à publicação

TRANSGENERATIONAL EVALUATION OF THE EFFECTS OF HYPERCALORIC DIET AND PHYSICAL TRAINING ON ANXIETY AND MEMORY IN RATS

Tamiris Schaeffer Fontoura^a, Marcella Martins Terra^a, Vera Maria Peters^a, Ana Eliza Andreazzi^{a,b}, Martha de Oliveira Guerra^a

*Corresponding author

Physiology Laboratory, Department of Phisiology, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, 36036-9000, Brazil

Phone: (55-32) 2102-3211

E-mail: anaeliza.andreazzi@ufjf.edu.br

^a Federal University of Juiz de Fora, Center of Reproduction Biology, Juiz de Fora, Brazil. ^bFederal University of Juiz de Fora, Department of Physiology, Laboratory of Physiology, Juiz de Fora, Brazil.

ACKNOWLEDGMENTS

Federal University of Juiz de Fora, CNPq, CAPES and FAPEMIG (CBB RED – 00008/14; CVZ RED – 00009/14).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors have no real or perceived conflicts of interest to disclose.

Nutritional Neuroscience
TRANSGENERATIONAL EVALUATION OF THE EFFECTS OF
HYPERCALORIC DIET AND PHYSICAL TRAINING ON
ANXIETY AND MEMORY IN RATS

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	NNS827
Full Title:	TRANSGENERATIONAL EVALUATION OF THE EFFECTS OF HYPERCALORIC DIET AND PHYSICAL TRAINING ON ANXIETY AND MEMORY IN RATS
Article	Original Research Paper
Keywords:	Transgeneration, hypercaloric diet, physical exercise, memory, anxiety and rat.
Corresponding Author:	Ana Eliza Andreazzi, Ph.D Federal University of Juiz de Fora BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Federal University of Juiz de For a
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Tamiris Schaeffer Fontoura
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Tamiris Schaeffer Fontoura
	Marcella Martins Terra
	Vera Maria Peters
	Ana Eliza Andreazzi, Ph.D
	Martha de Oliveira Guerra
Order of Authors Secondary Information:	

<p>Abstract:</p>	<p>Objective: Adverse intrauterine environment causes epigenetic changes that can be transgenerationally transmitted. This study evaluated whether the high sugar/high fat (HS/HF) diet given to females throughout their lives including gestation and lactation would affect anxiety levels and memory patterns transgenerationally and whether physical exercise has a protective effect on the same parameters.</p> <p>Method: F0 generation rats were divided into four groups: sedentary (CSed) and exercised (CEx) controls; sedentary (DSed) and exercised diet (DEx). From 21 to 120 days of age, exercised animals performed physical training on a treadmill at moderate to high intensity. Controls received normocaloric diet and diet groups received HS/HF chow. Males and females of F1 and F2 generation were distributed into groups equal to maternal generation. They consumed the normocaloric chow and did not perform physical training. At 90 days, all animals were tested for anxiety (elevated plus maze) and (inhibitory avoidance) memory tests.</p> <p>Results: HS/HF diet consumed by F0 generation altered anxiety levels in Dsed F1 males group compared to control group. It also caused alterations in memory patterns of F2 females with a reduction of long-term memory (24h) of 88.6% ($p < 0.01$) for DSed2 group related to CSed2.</p> <p>Discussion: In elevated plus maze test, DSed1 group presented reduced exploration of open arms, profile related to increase in anxiety. However, males of F1 generation from DEx1 group presented a reduction in anxiety level when compared to DSed1 group.</p> <p>There may have been a protective effect from physical training</p>	
<p>Funding Information:</p>	<p>FAPEMIG (CBB RED – 00008/14; CVZ RED – 00009/14))</p>	<p>Not applicable</p>

TRANSGENERATIONAL EVALUATION OF THE EFFECTS OF HYPERCALORIC DIET AND PHYSICAL TRAINING ON ANXIETY AND MEMORY IN RATS

Tamiris Schaeffer Fontoura, Marcella Martins Terra, Vera Maria Peters, Ana Eliza Andreazzi, Ph.D, Martha de Oliveira Guerra

Objective: Adverse intrauterine environment causes epigenetic changes that can be transgenerationally transmitted. This study evaluated whether the high sugar/high fat (HS/HF) diet given to females throughout their lives including gestation and lactation would affect anxiety levels and memory patterns transgenerationally and whether physical exercise has a protective effect on the same parameters.

Method: F0 generation rats were divided into four groups: sedentary (CSed) and exercised (CEx) controls; sedentary (DSed) and exercised diet (DEx). From 21 to 120 days of age, exercised animals performed physical training on a treadmill at moderate to high intensity. Controls received normocaloric diet and diet groups received HS/HF chow. Males and females of F1 and F2 generation were distributed into groups equal to maternal generation. They consumed the normocaloric chow and did not perform physical training. At 90 days, all animals were tested for anxiety (elevated plus maze) and (inhibitory avoidance) memory tests.

Results: HS/HF diet consumed by F0 generation altered anxiety levels in DSed F1 males group compared to control group. It also caused alterations in memory patterns of F2 females with a reduction of long-term memory (24h) of 88.6% ($p < 0.01$) for DSed2 group related to CSed2.

Discussion: In elevated plus maze test, DSed1 group presented reduced exploration of open arms, profile related to increase in anxiety. However, males of F1 generation from DEx1 group presented a reduction in anxiety level when compared to DSed1 group.

There may have been a protective effect from physical training performed by the F0 generation.

6.2 Artigo a ser enviado para Journal of Developmental Origins of Health and Disease (JDOHaD)

Avaliação transgeracional dos efeitos da dieta hipercalórica e do treinamento físico sobre o metabolismo em ratos.

Tamiris Schaeffer Fontoura, Marcella Martins Terra, Santiago Tavares Paes, Paulo Cézar de Freitas Mathias, Vera Maria Peters, Ana Eliza Andreazzi, Martha de Oliveira Guerra.

A obesidade é um distúrbio multifatorial complexo causada por fatores genéticos e epigenéticos, dentre outros. Gestantes com acesso à dieta rica em lipídios estão mais propensas a expor o feto ao desenvolvimento da síndrome metabólica, diabetes Mellitus Tipo 2 e doenças cardiovasculares quando adultos. Um mecanismo de prevenção e tratamento da obesidade é o exercício físico, pois promove melhoria na aptidão cardiorrespiratória e composição corporal, por exemplo. O presente estudo testa a hipótese de que a dieta rica em sacarose e lipídeos (high sugar/high fat) dada a fêmeas da geração F0 causa alterações metabólicas transgeracionalmente; porém, o treinamento físico apresenta efeitos protetores contra tais alterações. Ratas da geração F0 foram distribuídas em quatro grupos: controle sedentário (CSed) e exercitado (CEx); dieta sedentário (DSed) e exercitado (DEx). Dos 21 aos 120 dias de vida os animais realizaram treinamento físico em esteira, com intensidade de moderada a intensa, e os animais controle receberam dieta normocalórica e os animais dieta receberam a dieta high sugar/high fat (HS/HF) no mesmo período. Machos e fêmeas da geração F1 e F2 foram distribuídos em grupos iguais ao da geração materna ao qual pertenciam; porém, consumiram a ração normocalórica e não realizaram treinamento físico. Foi acompanhado o consumo alimentar dos animais e a evolução do peso corporal dos mesmos. Aos 100 dias, os animais realizaram teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Aos 110 dias, houve a eutanásia e os parâmetros biométricos foram avaliados. Houve redução da gordura retroperitoneal das fêmeas (F1) do grupo CEx1 de e, 37,7% em relação ao grupo CSed2. Os machos (F1) do grupo CEx1 reduziram a gordura retroperitoneal e perigonadal 27,16% e 28,36% em relação ao grupo

CSed1 A glicemia dos animais machos e fêmeas (F1) do grupo DEx1, foi reduzida em 18,45% e 11,2% quando comparados ao grupo DSed1. Os machos da geração F2 o grupo DEx2 reduziu a gordura retroperitoneal e perigonadal em 21% e 26,8% em relação ao grupo DSed2. Houve diminuição da glicemia dos machos do grupo DEx2 de 24,75% em relação ao grupo DSed2. O treinamento físico realizado pela geração F0, independente da dieta consumida protegeu os descendentes contra o acúmulo de gordura. O treinamento físico realizado pela geração F0 reduziu a adiposidade dos filhotes controle da geração F1 e grupo dieta F2 (machos). A dieta high sugar/ high fat consumida pela geração F0 teve efeito nocivo com relação aos parâmetros bioquímicos e aumento da glicemia na descendência.

7 COMENTÁRIOS GERAIS

A dieta rica em sacarose e lipídios consumida pela geração F0 alterou o nível de ansiedade dos machos da geração F1 e afetou os padrões de memória de longo prazo das fêmeas da geração F2, além de aumentar a glicemia e adiposidade de machos da geração F1 e F2, respectivamente.

O treinamento físico de intensidade moderada/intensa realizado pela geração F0 protegeu as próximas gerações contra o aumento da glicemia e também contra o acúmulo de gordura, o último parâmetro mencionado ocorreu somente nos filhotes da primeira geração cuja geração materna (F0) consumiu a dieta normocalórica. O efeito protetor do treinamento físico se estendeu apenas nos filhotes machos da geração F2 apesar de a geração F0 ter consumido a dieta hipercalórica.

8 CONCLUSÕES

A dieta high sugar/ high fat consumida pela geração F0 aumentou o nível de ansiedade dos machos da geração F1 e causou prejuízo na memória de longo prazo das fêmeas da geração F2.

A dieta high sugar/ high fat consumida pela geração F0 apresentou efeito deletério somente nos filhotes machos, com aumento da glicemia na geração F1 e maior percentual de gordura corporal em F2. Porém o treinamento físico de intensidade moderada/intensa apresentou efeito protetor sobre a glicemia na descendência. Além de reduzir a adiposidade dos filhotes machos e fêmeas de F1 cujas mães consumiram dieta normocalórica. Tal efeito só se manteve na geração F2 nos filhotes machos do grupo dieta.

9 REFERÊNCIAS

ABEL. T.; LATTAL, M. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. **Current Opinion in Neurobiology**, v.11(2), p.180-187, 2001. (PMID: 11301237)

ABILDGAARD, A.; SOLSKOV, L.; VOLKE, V.; HARVEY, B. H.; LUND, S.; WEGENER, G. A high-fat diet exacerbates depressive-like behavior in the flinders sensitive line (FSL) rat, a genetic model of depression. **Psychoneuroendocrinology**, v.36(5), p.623-633, 2010. (doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.09.004)

AERTS, L.; VAN ASSCHE, F. A. Intra-uterine transmission of disease. **Placenta**, v.24(10), p.905-911, 2003. (PMID: 14580372)

ALAEI, H.; MOLOUDI, R.; SARKAKI, A. R. Effects of treadmill running on mid-term memory and swim speed in the rat with Morris water maze test. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v.12(1), p.72-75, 2008. (doi: 10.1016/j.jbmt.2007.05.004)

ALBERTI, K.G.; ECKEL, R.H.; GRUNDY, S.M.; ZIMMET, P.Z.; CLEEMAN, J.I.; DONATO, K.A.; FRUCHART, J.C. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. **Joint Scientific Statement Circulation**, v.120(16), p.1640-1645, 2009. (doi: 10.1161)

ANDRADE, T. M.; CAMPOS, A. L. R.; MORAES, D. E. B.; ESCRIVÃO, M. A.; OLIVEIRA, F. C.; VÍTOLO, M. R; et al. Estudo psicológico de crianças e adolescentes obesos. **Revista Paulista de Pediatria**, v.13(3), p.88-91, 1995

ANDREAZZI, A. E.; SCOMPARIN, D. X.; MESQUITA, F. P.; BALBO, S. L.; OLIVEIRA, J.C.; MATHIAS, P.C.F.; et al. Swimming exercise at weaning improves glycemic control and anhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. **Jornal of Endocrinology**, v.201, p.351-359, 2009. (doi: 10.1677/JOE-08-0312)

ANTUNES, H. K. M.; SANTOS, R. F.; HEREDIA, R. A. G.; BUENO, O. F. A.; MELLO, M. T. Alterações cognitivas em idosas decorrentes do exercício físico sistematizado. **Revista da Sobama**, v.6, p.27-33, 2001.

BARKER, D. J.; WINTER, P. D.; OSMOND, C.; MARGETTS, B.; SIMMONDS, S. J. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **Lancet**, v.2(8663), p.577-580, 1989.

BARKER, D. J.; OSMOND, C.; SIMMONDS, S. J.; WIELD, G. A. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. **British Medical Journal**, v.306(6875), p.422-426, 1993.

BARKER, D.J. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. **Annals of Internal Medicine**, v.130(4 Pt 1), p.322-324, 1999. (doi: 10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00019)

BENITO-LEON, J.; MITCHELL, A. J.; HERNÁNDEZ-GALLEGO, J.; BERMEJO-PAREJA, F. et al. Obesity and Impaired Cognitive Functioning in the Elderly: A Population-Based Cross-Sectional Study (NEDICES). **European Journal of Neurology**, v.20(6), p.899-906, 2013. (doi: 10.1111/ene.12083)

BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions.

Journal of Endocrinology, v.40(4), p.527-528, 1968.

BRAMBILLA, P.; POZZOBON, G.; PIETROBELLI, A. Physical activity as the main therapeutic tool for metabolic syndrome in childhood. **International**

Journal of Obesity, v.35(1), p.16-28, 2011. (doi: 10.1038/ijo.2010.255)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL. Brasil 2012: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRAY, G. A.; POPKIN, B. M. Dietary fat intake does affect abesity! **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.68(6), p.1157-1173, 1998. (PMID: 9846842)

BRUCE-KELLER, A. J.; KELLER, J. N.; MORRISON, C. D. Obesity and vulnerability of the CNS. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1792(5), p.395–400, 2009. (doi:10.1016/j.bbadis.2008.10.004)

BRUNTON, P. J. Resetting the dynamic range of hypothalamic– pituitary– adrenal axis stress responses through pregnancy. **Journal of Neuroendocrinology**, v.22(11), p.1198–1213, 2010. (doi:10.1111/j.1365-2826.2010.02067.x.)

BURDGE, G.C.; HANSON, M.A.; SLATER-JEFERIES, J.L.; LILLICROP, K.A. Epigenetic regulation of transcription: A mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life?

British Journal of Nutrition, v.97(6), p.1036-1046, 2007.
(doi:10.1017/S0007114507682920)

CAHILL, L.; MCGAUGH, J. L. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. **Trends in Neurosciences**, v.21(7), p.294-299, 1998.
(PMID: 9683321)

CALI, A.M.; CAPRIO, S. Obesity in children and adolescents. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.93 (11 Suppl 1), p.31-36, 2008. (doi: 10.1210/jc.2008-1363)

CAMPOS, A. L. R. Aspectos psicológicos da obesidade. **Pediatria Moderna**, v.29, p.129-133, 1993.

CARVALHO, M. G.; FERREIRA, G. F. S.; SALVIANO, M. F.; SILVA, F. M.; COUTO, K. C.; ALVES, S. H. S.; et al. Envolvimento de receptores 5-HT_{2C} do hipocampo ventral em comportamentos de defesa de ratos no labirinto em cruz elevado. **Estudos de Psicologia**, v.17(1), p.145-151, 2012. (ISSN: 1678-4669)

CHAMPAGNE, F.; MEANEY, M.J. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. **Progress in Brain Research**, v.133, p.287-302, 2001. (PMID: 11589138)

CHOI, S.W.; FRISO, S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. **Advances in nutrition**, v.1, p.8-16, 2010. (doi:10.3945/an.110.1004)

COSTA, M. S.; ARDAIS, A. P.; FIOREZE, G.T.; MIORANZZA, S.; BOTTON, P. H.; SOUZA, D. O.; ROCHA, J. B.; PORCIUNCULA, L. O. The impact of the frequency of moderate exercise on memory and brain-derived neurotrophic

factor signaling in young adult and middle-aged rats, **Neuroscience**, v.222, p. 100–109, 2012.

COTMAN, C.W.; BERCHTOLD, N.C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity, **Trends Neuroscience**, v.25(6), p.295-301, 2002. (doi: 10.1016/S0166-2236(02)02143-4)

DAHARI, S.; REUSENS, B.; REMACLE, C.; HOET, J.J. Nutricional influences on pancreatic development and potential links with non-insulin dependent diabetes. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.54, p.345-56, 1995.

DAVIDOWA, H.; PLAGEMANN, A. Inhibition by insulin of hypothalamic VMN neurons in rats overweight due to postnatal overfeeding. **Neuro Report**, v.12(15), p. 3201-3204, 2001. (PMID: 11711856)

DE OLIVEIRA, J. C.; LISBOA, P. C.; DE MOURA, E. G.; BARELLA, L. F.; MIRANDA, R. A.; MALTA, A.; et al. Poor pubertal protein nutrition disturbs glucose-induced insulin secretion process in pancreatic islets and programs rats in adulthood to increase fat accumulation. **Journal of Endocrinology**, v.216(2), p.195-206, 2013. (doi:10.1530/JOE-12-0408)

DEAKIN, J. F. W.; GRAEFF, F. G. 5-HT and mechanisms of defense. **Journal of Psychopharmacol**, v.5(4), p.305-15, 1991. (doi: 10.1177/026988119100500414)

DEBETTE, S.; BEISER, A.; HOFFMANN, U.; DECARLI, C.; MASSARO, J. M.; WOLF, P. A.; FOX, C. S.; et al. Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. **Annals of Neurology**, v.68(2), p.136-144, 2010. (doi: 10.1002/ana.22062)

DELEY, G.; KERVIO, G.; VAN HOECKE, J.; VERGES, B.; GRASSI, B.; CASILLAS, J.M. Effects of a one-year exercise training program in adults over 70 years old: a study with a control group. **Aging Clinical and Experimental Research**, v.19(4), p.310-315, 2007. (PMID: 17726362)

DRAGANSKI, B.; MAY, A. Training-induced structural changes in the adult human brain. **Behavioural Brain Research**, v.192(1), p.137-142, 2008. (doi: 10.1016/j.bbr.2008.02.015)

EADIE, B. D.; REDILA, V. A. ; CHRISTIE, B. R. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. **Journal of Comparative Neurology**, v.486(1),p.39-47, 2005. (doi: 10.1002/cne.20493)

ENES, C. C.; SLATER, B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13(1), p.163-171, 2010. (doi: 10.1590/S1415-790X2010000100015)

FARR, S. A.; BANKS, W. A.; MORLEY, J. E. Effects of leptin on memory processing. **Peptides**, v.27(6), p.1420-1425, 2006. (doi:10.1016/j.peptides.2005.10.006)

FERREIRA, S. D.; CARBALLO, F. P.; SOUSA, F. F.; SILVA, D. M. R. Prevalência e fatores associados ao sobrepeso/obesidade e à hipertensão arterial sistêmica em crianças da rede privada de ensino de Divinópolis/ MG. **Cadernos Saúde Coletiva**, v.23(3), p.289-297, 2015. (doi: 10.1590/1414-462X201400060082)

FINKELSTEIN, E. A.; TROGDON J. G.; COHEN J. W.; DIETZ, W. Annual Medical Spending Attributable To Obesity: Payer-And Service-Specific Estimates. **Health Affairs**, v.28(5), p.822-831, 2009. (doi: 10.1377/hlthaff.28.5.w822.)

FINKELSTEIN, E. A.; TROGDON, J. G.; COHEN, J. W.; DIETZ, W. Annual Medical Spending Attributable To Obesity: Payer-And Service-Specific Estimates. **Health Affairs** v.28(5), p.w822-w831, 2009. (doi: 10.1377/hlthaff.28.5.w822)

FINUCANE, M. M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9•1 million participants. **The Lancet**, v. 377,n. 9765, p. 557-567. 2011.

FLEGAL, K. M. Association of all- cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, v.309(1), p.71-82. 2013. (doi: 10.1001/jama.2012.113905)

FORJAZ, C. L. M. Exercício resistido para o paciente hipertenso: indicação ou contra-indicação. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.10(2), p.119-124, 2003.

GALLO, J. R.; CASTRO, R. B. P. Exercício Físico e Hipertensão. São Paulo: Editora Sarvier, 1997.

GILBERT, S. F.; EPEL, D. Ecological developmental biology. **Sinauer Associates**, v.84(4), p.231-232, 2009. (doi: 10.1002/9780470015902.a0020479)

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; LOW, F. M. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today**, v.93(1), p.12-18, 2011. (doi: 10.1002/bdrc.20198)

GODFREY, K. M.; BARKER, D.J. Fetal programming and adult health. **Public Health Nutrition**, v. 4(2B), p. 611-24, 2001. (PMID: 11683554)

GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annual Review of Medicine**, v.49, p.235-261, 1998. (doi: 10.1146/annurev.med.49.1.235)

GOTTLIEB, M. G. V.; SCHWANKE, C. H. A.; GOMES, I.; CRUZ, I. B. M. Envelhecimento e Longevidade no Rio Grande do Sul: um perfil histórico, étnico e de morbi-mortalidade dos idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v.14(2), p.365-380, 2011. (doi: 10.1590/S1809-98232011000200016)

GROVE, K. L.; SMITH, M. S. Ontogeny of the hypothalamic neuropeptide Y system. **Physiology & Behavior**, v.79(1), p.47-63, 2003. (PMID: 12818709)

GUINHOUYA, B. C. Physical activity in the prevention of childhood obesity. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 26(5), p.438-47, 2012. (doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01269.x)

HARVEY, J.; SOLOVYOVA, N.; IRVING, A. Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. **Progress in Lipid Research**, v.45(5), p.369-378, 2006. (doi: 10.1016/j.plipres.2006.03.001)

HASLAM, D. W. Obesity: a medical history. **Obesity Reviews**, v.8(Suppl 1), p.31-36, 2007. (doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00314.x)

HAUSMAN, D. B.; MC CLOSKEY, H. M.; MARTIN, R. J. Maternal fat type influences the growth and fatty acid composition of newborn and weanling rats. **Journal of Nutrition**, v.121(12),p.1917–1923, 1991. (PMID: 1941255)

HERMAN, K. M.; CRAIG, C. L.; GAUVIN, L.; KATZMARZYK, P.T. Tracking of obesity and physical activity from childhood to adulthood: the Physical Activity Longitudinal Study. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 4(4), p.281-288, 2009. (doi: 10.3109/17477160802596171)

HEYNE, A.; KIESSELBACH, C.; SAHÚN, I.; MCDONALD, J.; GAIFFI, M.; DIERSSEN, M.; WOLFFGRAMM, J. An animal model of compulsive food-taking behaviour. **Addiction Biology**, v.14(4), p.373-383, 2009. (doi: 10.1111/j.1369-1600.2009.00175.x)

HUANG, C. C.; LEE, C.C.; HSU, K.S. The Role of Insulin Receptor Signaling in Synaptic Plasticity and Cognitive Function. **Chang Gung Medical Journal**, v.33(2), p.115-125, 2010.

HURT, R. T. et al. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 35 Suppl 5:S4-13, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa de orçamentos familiares: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos do Brasil. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro: **IBGE**, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Tabulação avançada do censo demográfico 2000. Rio de Janeiro: Rio de Janeiro: **IBGE**, 2002.

IZQUIERDO, I. Memória. Porto Alegre: ArtMed, 2002.

IZQUIERDO, I.; DIAS, R. D. Influence on memory of the posttraining and pre-test injection of ACTH, vasopressin, epinephrine or β -endorphin, and their interaction with naloxone. **Psychoneuroendocrinology**, v.10(2), p.165-172, 1984. (doi: 10.1016/0306-4530(85)90054-X)

IZQUIERDO, I.; NETTO, C.A. The role of β -endorphin in behavioral regulation. **Annals New York Academy of Sciences**, v.444, p.162-177, 1985.

JANESICK, A.; BLUMBERG, B. Endocrine Disrupting Chemicals and the Developmental Programming of adipogenesis and obesity. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today**, v.93(1), p.34-50, 2011. (doi:10.1002/bdrc.20197)

JANSEN, P. W.; ROZA, S. J.; JADDOE, V. W. W.; MACKENBACH, J. D.; et al. Children's eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: results from the population-based Generation R Study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v.9, p. 130, 2012. (doi: 10.1186/1479-5868-9-130)

KASHIHARA, K.; MARUYAMA, T.; MUROTA, M.; NAKAHARA, Y. Positive effects of acute and moderate physical exercise on cognitive function. **Journal of Physiological Anthropology**, v.28(4), p.155-164, 2009. (PMID: 19652447)

KENDLER, K. S.; WALTERS, E. E.; NEALE, M. C.; KESSLER, R. C.; HEATH, A. C.; EAVES, L. J. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women: Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. **Archives of general psychiatry**, v.52(5), p.374 -383, 1995. (PMID: 7726718)

KIM, Y.; PARK, H. Does regular exercise without weight loss reduce insulin resistance in children and adolescents? **International Journal of Endocrinology**, 2013. (doi:2013:402592)

KOPPLE, J. D. Obesity and Chronic Kidney Disease. **Journal of Renal Nutrition**, v.20(5 Suppl), p. S29-S30, 2010. (doi: 10.1053/j.jrn.2010.05.008)

KOZAK, R.; BURLET, A.; BURLET, C.; BEEK, Dietary composition during fetal and neonatal life affects neuropeptide Y functioning in adult offspring. **Brain Research. Developmental Brain Research**, v.125(1-2), p.75-82, 2000. (PMID: 11154763)

KRAMER, A.F.; ERICKSON, K.I.; COLCOMBE S.J. Exercise, cognition, and the aging brain. **Journal of Applied Physiology**, v.101(4), p.1237–1242, 2006. (doi: 10.1152/jappphysiol.00500.2006)

LATTAL, M. A.; WOOD, K. M. Epigenetics and persistent memory: implications for reconsolidation and silent extinction beyond the zero. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16(2), p. 124–129, 2013. (doi: 10.1038/nn.3302)

LEE, J.; CHO, H. S.; PARK, S.; KIM, W. K. Regular exercise produced cardio protective effects on rat's heart with hypertension induced by L-NAME administration. **Clinical and Experimental Hypertension**, v.31(4), p.364-75, 2009. (PMID: 19811364)

LUCAS, A. Does early diet program future outcome? **Acta Paediatrica**, v. 365, p. 58-67, 1990. (PMID: 1698333)

LUCAS, A.; MORLEY, R.; COLE, T. J.; GORE, S. M.; LUCAS, P. J.; CROWLE, P.; PEARSE, R.; BOON, A. J.; POWELL R. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. **The Lancet**, v.335(8704), p. 1477-81, 1990. (PMID: 1972430)

LYNCH, M. A. Long-Term Potentiation and Memory. **Physiological Reviews**, v. 84, p. 87-136, 2004. (doi: 10.1152/physrev.00014.2003)

MARKHAM, J. A.; GREENOUGH, W. T. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. **Neuron Glia Biology**, v.1(4), p.351-363, 2004. (doi:10.1017/S1740925X05000219)

MARTINSEN, E.W. Physical activity in the prevention and treatment of anxiety and depression. **Nordic Journal of Psychiatry**, v.62 (Suppl 47), p. 25-29, 2008. (doi: 10.1080/08039480802315640)

MARWARHA, G.; GHRIBI, O. Leptin signaling and Alzheimer's disease. **American Journal of Neurodegenerative Disease**, v.1(3), p.245-265, 2012. (PMID: 23383396)

MAZZEO, R.S. et al. American College of Sports Medicine position standard. Exercise and Physical Activity for older adults. **Medicine Science in Sports and Exercise**, v. 30 (6), p. 992-1008, 1998. (PMID: 9624662)

MCAULEY, E.; RUDOLPH, D. Physical activity, aging, and psychological well-being. **Journal of Aging and Physical Activity**, v.3(1), p.67-96, 1995. (doi: 10.1123/japa.3.1.67)

MCGAUCH, J. L. Memory- A century of consolidation. **Science**, v.287(5451), p.248-251, 2000. (PMID: 10634773)

MCGAUCH, J. L. Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. **Trends in Neurosciences**, v.25(9), p.456, 2002. (PMID: 12183206)

MCGOWAN, P. O.; MEANEY, M. J.; SZYF M. Diet and the epigenetic (re)programming of phenotypic differences in behavior. **Brain Research**, v.1237, p.12-24, 2008. (doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.074)

MCKINSEY GLOBAL INSTITUTE. Overcoming obesity: An initial economic analysis. November 2014

MCMILLEN, I. C.; ADAM, C. L.; MUHLHAUSLER, B. S. Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system. **Journal of Physiology**, v.565(Pt 1), p.9-17, 2005. (doi: 10.1113/jphysiol.2004.081992)

MEANEY, M. J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, v.24,p.1161-1192, 2001. (doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.1161)

MEHLER, M. F. Epigenetics and the nervous system. **Annals of Neurology**, v.64(6), p.602-617, 2008. (doi: 10.1002/ana.21595)

MICHELINI, L. C. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. **Current Hypertension Reports**, v.9(3), p. 214-21, 2007. (PMID: 17519128)

MITCHELL, N. S. Obesity: Overview of an epidemic. **Psychiatric Clinics of North America**, v.34(4), p.717-732, 2011. (doi: 10.1016/j.psc.2011.08.005)

MOLLOY, D. W.; BEERSCHOTEN, D. A.; BORRIE, M. J.; CRILLY, R. G.; CAPE, R. D. Acute effects of exercise on neuropsychological function in elderly subjects. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.36(1), p.29-33, 1988. (PMID: 3335727.

MONDINI, L.; MONTEIRO, C. A. Mudanças no padrão de alimentação. In: Monteiro CA, organizador. Velhos e novos males da saúde do país. **Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde**, v.34(3), p. 251-258, 2000. (doi: 10.1590/S0034-89102000000300007)

MORGEN, C. S.; SORENSEN, T. I. Obesity, global trends in the prevalence of overweight and obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v.10(9), p.513-514, 2014. (doi: 10.1038/nrendo.2014.124)

MOSCOVITCH, M.; WINOCUR, G. Frontal lobes, memory and aging. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.769, p.119-150, 1995. (PMID: 8595020)

MUSTARD, J. F. Early Brain Development and Human Development. **Encyclopedia on Early Childhood Development**, 2010.

NEGRÃO, C. E.; MOREIRA, E. D.; SANTOS, M. C.; FARAH, V. M.; KRIEGER, E. M. Vagal function impairment after exercise training. **Journal of Applied Physiology**, v.72(5), p.1749-53, 1992. (PMID: 1601782)

NG, P. C. Effect of stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and newborn. **Journal of Pediatrics**, v.158(2 Suppl), p.e41-3, 2011. (doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.012)

OLUFADI, R.; Byrne, C. D. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. **Journal of Clinical Pathology**, v.61(6), p.697-706, 2008. (doi: 10.1136/jcp.2007.048363)

PARK, S.; HARROLD, J. A.; WIDDOWSON, P. S.; WILLIAMS, G. Increased binding at 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, and 5-HT_{2A} receptors and 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 2A transporters in diet-induced obese rats. **Brain Research**, v.847(1), p. 90–97, 1999. (doi: 10.1016/S0006-8993(99)02055-7)

PARROT, M. D.; GREENWOOD, C. E. Dietary influences on cognitive function with aging: from high-fat diets to healthful eating. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1114, p.389-397, 2007. (doi: 10.1196/annals.1396.028)

PEDROSO, T. R.; JOBIM, P. F. C.; CARVALHO, L. M.; CHRISTOFF, R. R.; MAURMANN, N.; et al. Inhibition of protein synthesis or mTOR in the basolateral amygdala blocks retrieval-induced memory strengthening. **Journal of Neural transmission**, v. 120(11), p. 1525-1531, 2013. (doi: 10.1007/s00702-013-1032-y)

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S. E.; BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neurosciences Methods**, v.14, p.149-167, 1985. (PMID: 2864480)

PELLOW, S.; FILE, S. E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.24(3), 525-529, 1986. (PMID: 2871560)

PEYROT, M.; RUBIN, R. R. Modeling the effect of diabetes education on glycemic control. **Diabetes Educator**, v.20(2), p.143-8, 1994. (PMID: 7851228)

POPKIN, B. M. The nutrition transition and obesity in the developing world. **Journal of Nutrition**, v.131(3), p.871S-872S, 2001. (PMID: 11238777).

QUAIOTI, T. C. B.; ALMEIDA, S. S. Determinantes psicobiológicos do comportamento alimentar: uma ênfase em fatores ambientais que contribuem para a obesidade. **Psicologia USP**, v.17(4), p.193-211, 2006.

QUILLFELDT, J. A. Behavior Methods to Study Learning and Memory in Rats. **Animal Models as Tools in Ethical Biomedical Research**, v.1, p.340-383, 2010.

RAVELLI, G. P.; STEIN, Z. A.; SUSSER, M. W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. **New England Journal of Medicine**, v.295(7), p.349-353, 1976. (doi: 10.1056/NEJM197608122950701)

REOLON, G. K.; MAURMANN, N.; WERENICZ, A.; GARCIA, V. A.; SCHRÖDER, N.; WOOD, M. A.; ROESLER, R. Post training systemic administration of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate ameliorates

aging-related memory decline in rats. **Behavioural Brain Research**, v.221(1), p.329–332, 2011. (doi: 10.1016/j.bbr.2011.03.033)

RINALDI, W.; RIBEIRO, T. A. S.; MARQUES, A. S.; FABRICIO, G. S.; TÓFOLO, L. P.; et al. Efeito da redução de ninhada sobre as respostas autonômicas e metabólicas de ratos Wistar. **Revista de Nutrição**, v. 25(3), p.321-330, 2012. (doi: 10.1590/S1415-52732012000300002)

ROCKL, K. S.; et al. Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. **IUBMB Life**, v. 60, p. 145-153, 2008.

RODGERS, R. J.; DALVI, A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. **Neuroscience & Biobehavioral Review**, v.21(6),p.801-810, 1997. (PMID: 9415905)

SAMPEDRO-PIQUERO, P.; ZANCADA-MENENDEZ, C.; BEGEGA, A.; MENDEZ, M.; ARIAS, J. L. Effects of forced exercise on spatial memory and cytochrome oxidase activity in aged rats. **Brain Research**, v.1502, p.20-29, 2013. (doi: 10.1016/j.brainres.2012.12.036)

SANTOS-MONETIRO, J.; GUEDES, R. C. A.; CASTRO, R. M.; FILHO, J. E. C. Estimulação psicossocial e plasticidade cerebral em desnutridos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v2(1), p.15-22, 2002. (doi:10.1590/S1519-38292002000100003)

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; SILVA, G. A.; et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v.377(9781), p.1949-1961, 2011. (doi: 10.1016/S0140-6736(11)60135-9)

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; SILVA, G. A.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M.; et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **The Lancet**, v.377(9781), p.1949-1961, 2011. (doi:10.1016/S0140-6736(11)60135-9)

SECKL, J. R.; HOLMES, M. C. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal "programming" of adult pathophysiology. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, v.3(6), 479-488, 2007. (doi:10.1038/ncpendmet0515)

SELYE, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. **Neuro psychiatry Classics**, v.10, p.230-2, 1936. (doi:org/10.1038/138032a0)

SILVA, C. A.; LIMA, W. C. O exercício físico e o paciente diabético tipo II. **Dynamis**, v.9(34), p.49-60, 2001.

SOARES, D. D.; LIMA, N. R.; COIMBRA, C. C.; MARUBAYASHI, U. Intra cerebro ventricular tryptophan increases heating and heat storage rate in exercising rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.78(2), p.255-261, 2004. (doi: 10.1016/j.pbb.2004.03.015)

SORAVIA, L. M.; HEINRICHS, M.; AERNI, A.; MARONI, C.; SCHEILING, G.; EHLERT, U.; et al. Glucocorticoids reduce phobic fearin humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.103(4), p.5585-5590, 2006. (doi: 10.1073/pnas.0509184103).

STOCKER, C. J.; ARCH, J. R.; CAWTHORNE, M. A. Fetal origins of insulin resistance and obesity. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.64(2), p.143-151, 2005. (PMID: 15960859).

STOCKHORST, U.; FRIESA, D. D.; STEINGRUEBERA, H. J.; SCHERBAUMB, W. A. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. **Physiology & Behavior**, v.83(1), p.47-54, 2004. (doi: 10.1016/j.physbeh.2004.07.022)

STURM, R. The Effects of Obesity, Smoking, and Drinking on Medical Problems and Costs. **Health Affairs**, v.21(2), p.245-253, 2002. (PMID: 11900166)

SWINBURN, B. A.; SACKS, G.; HALL, K. D.; MOODIE, M. L.; GORTMAKER, S. L.; et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **Lancet**, v.378(9793), p.804-814, 2011. (doi: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1)

SYMONDS, M. E.; MOSTYN, A.; PEARCE, S.; BUDGE, H.; STEPHENSON, T. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. **Journal of Endocrinology**, v.179(3), p.293-299, 2003. (PMID: 14656200)

VAN ASSCHE, F.; CARDINAELS, C.; PUT, C.; CLISSTERS, H. Premature leaf aging induced by heavy metals toxicity? **Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie**, v.97, p.27-28, 1984.

VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus, **Nature Reviews Neuroscience**, v.2(3), p.266–270, 1999. (doi: 10.1038/6368)

VISSCHER, T. L. S.; SEIDELL, J. C. The public health impact of obesity. **Annual Review of Public Health**, v.22, p.355-375, 2001. (doi: 10.1146/annurev.publhealth.22.1.355).

WANG, Y.; WANG, L.; WU, J.; CAI, J. The in vivo synaptic plasticity mechanism of EGb 761-induced enhancement of spatial learning and memory in aged rats. **British Journal of Pharmacology**, v.148(2), p.147-153, 2006. (doi: 10.1038/sj.bjp.0706720)

WELBERG, L. A.; SECKL, J. R. Pre natal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. **Journal of Neuroendocrinology**, v.13(2), p.113–128, 2001. (PMID: 11168837)

WHITMER, R. A.; SIDNEY S.; SELBY, J.; JOHNSTON, S. C.; YAFFE, K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. **Neurology**, v.64(2), p.277-281, 2005. (doi: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2)

WILBORN, C.; BECKHAM, J.; KREIDER, R.; et al. Obesity: Prevalence, Theories, Medical Consequences, Management, and Research Directions. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v.2(2), p.4-31, 2005.

WILLIAMS, P.; LORD, S. R. Effects of group exercise on cognitive functioning and mood in older women. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v.21(1), p.45-52, 1997. (PMID: 9141729)

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L. Controle cardiovascular durante o exercício. **Fisiologia do esporte e do exercício**. 2ª ed. São Paulo: Manole, 2003.

WOJTYLA, A.; KAPKA-SKRZYPCZAK, L.; PAPRZYCKI, P.; SKRZYPCZAK, M.; BILIŃSKI, P. Epidemiological studies in Poland on effect of physical activity of

pregnant women on the health of offspring and future generations - adaptation of the hypothesis development origin of health and diseases. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 19(2), p.315-326, 2012. (PMID: 22742808)

WOLF, P. A.; BEISER, A.; ELIAS, M. F.; AU, R.; VASAN, R. S.; SESHADRI, S. Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. **Current Alzheimer Research**, v.4(2), p.111-116, 2007. (PMID: 17430232)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and Overweight. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. 2013 Acessado dia 10 de outubro de 2016

ZAMBRANO, E.; MARTINEZ-SAMAYOA, P. M.; BAUTISTA, C. J.; DEAS, M.; GUILLEN, L.; RODRIGUEZ-GONZALEZ, G. L.; GUZMAN, C.; LARREA, F.; NATHANIELSZ, P. W. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. **The Journal of Physiology**, v.566(Pt 1), p.225–236, 2005. (doi: 10.1113/jphysiol.2005.086462)

ZOUHAL, H.; RANNOU, F.; GRATAS-DELAMARCHE, A.; MONNIER, M.; BENTUÉ-FERRER, D.; DELAMARCHE, P. Adrenal medulla responsiveness to the sympathetic nervous activity in sprinters and untrained subjects during a supramaximal exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v.19(3), p.172-176, 1998. (doi: 10.1055/s-2007-971899)

10 ANEXOS

11.1 Protocolo de treinamento Negrão et al.

SESSÃO	VELOCIDADE	TEMPO/MIN.
1º SESSÃO (ADAPTAÇÃO)	10 m/min	10
2º SESSÃO (ADAPTAÇÃO)	10 m/min	12
3º SESSÃO (ADAPTAÇÃO)	10 m/min	15
4º SESSÃO (ADAPTAÇÃO)	12 m/min	15
5º SESSÃO (ADAPTAÇÃO) [30 dias de vida]	12 m/min	17
6º SESSÃO (ADAPTAÇÃO)	12 m/min	20
7º SESSÃO	12 m/min	20
8º SESSÃO	13 m/min	22
9º SESSÃO	13 m/min	25
10º SESSÃO	13 m/min	25
11º SESSÃO [45 dias de vida]	14 m/min	27
12º SESSÃO	14 m/min	30
13º SESSÃO	14 m/min	30
14º SESSÃO	15 m/min	32
15º SESSÃO	15 m/min	35
16º SESSÃO	15 m/min	35
17º SESSÃO	16 m/min	37

18º SESSÃO		
[60 dias de vida]	16 m/min	40
19º SESSÃO	16 m/min	40
20º SESSÃO	17 m/min	42
21º SESSÃO	17 m/min	45
22º SESSÃO	17 m/min	45
23º SESSÃO	18 m/min	47
24º SESSÃO		
[75 dias de vida]	18 m/min	50
25º SESSÃO	18 m/min	50
26º SESSÃO	19 m/min	52
27º SESSÃO	19 m/min	55
28º SESSÃO	19 m/min	60
29º SESSÃO	20 m/min	60
30º SESSÃO		
[90 dias de vida]	20 m/min	60