



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus Presidente Prudente



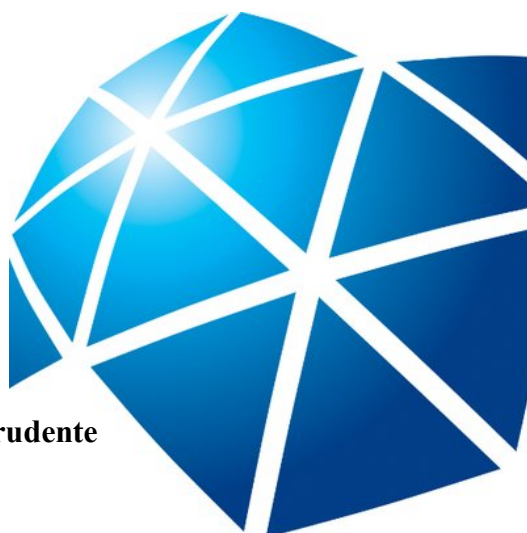
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
INTERUNIDADES

TESE DE DOUTORADO

IMPACTO DO TREINAMENTO INTERMITENTE DE ALTA INTENSIDADE
SOBRE A FUNÇÃO COGNITIVA, ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E
IMUNOMETABÓLICAS SISTÊMICA DE ADULTOS COM OBESIDADE

DANIELA SAYURI INOUE YOSHIMURA

Presidente Prudente
2019





UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Campus Presidente Prudente



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
INTERUNIDADES

TESE DE DOUTORADO

IMPACTO DO TREINAMENTO INTERMITENTE DE ALTA INTENSIDADE
SOBRE A FUNÇÃO COGNITIVA, ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E
IMUNOMETABÓLICAS SISTÊMICA DE ADULTOS COM OBESIDADE

DANIELA SAYURI INOUE YOSHIMURA

Tese apresentada à Faculdade de Ciências e
Tecnologia – FCT/UNESP, como parte dos
requisitos para obtenção do título de doutora em
Ciências da Motricidade Humana.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Santos de Lira

Presidente Prudente
2019

Y65i Yoshimura, Daniela Sayuri Inoue
Impacto do treinamento intermitente de alta intensidade sobre a função cognitiva, alterações morfológicas e imunometabólicas sistêmica de adultos com obesidade / Daniela Sayuri Inoue Yoshimura. -- Presidente Prudente, 2019
164 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente
Orientador: Fábio Santos de Lira

1. Tecido adiposo. 2. Cognição. 3. Neuroinflamação. 4. Cortisol. 5. Atividade física. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: IMPACTO DO TREINAMENTO INTERMITENTE DE ALTA INTENSIDADE SOBRE A FUNÇÃO COGNITIVA, ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E IMUNOMETABÓLICAS SISTÊMICA DE JOVENS COM OBESIDADE

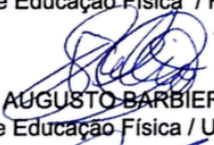
AUTORA: DANIELA SAYURI INOUE YOSHIMURA

ORIENTADOR: FABIO SANTOS DE LIRA

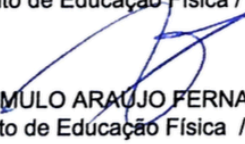
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE, especialidade: BIODINAMICA DA MOTRICIDADE HUMANA pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. FABIO SANTOS DE LIRA
Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP



Prof. Dr. FABIO AUGUSTO BARBIERI
Departamento de Educação Física / UNESP - Faculdade de Ciências de Bauru - SP



Prof. Dr. ROMULO ARAUJO FERNANDES
Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP



Profa. Dra. LUCIANA PELLEGRINI PISANI
Câmpus da Baixada Santista da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP



Prof. Dr. ALESSANDRA PERES
Genética e Biologia Molecular / Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Presidente Prudente, 18 de junho de 2019

*Por que Dele,
Por Ele,
E para Ele
São todas as coisas*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela sua fidelidade. Ele abriu as portas para fazer este doutorado. Ele supriu o investimento financeiro. Ele me presenteou com uma maravilhosa equipe de trabalho. Ele abençoou as coletas e análises de dados. Não foi uma caminhada fácil, mas a certeza de que fazer o doutorado era plano de Deus para minha vida, me deu forças para concluir este ciclo. *“Podes me usar, Senhor, como Tu bem queres... Abro o meu coração...”*

Ao Henrique Yoshimura, meu marido, pelo seu amor que nunca me faltou, pela compreensão em abrir mão de muitos momentos juntos para eu trabalhar, pelo seu esforço em cuidar da casa por nós dois, por aceitar a amadurecer junto comigo... *“Obrigada por não soltar a minha mão e me cercar com seu abraço. Love u”*.

À minha mãe, Marli Inoue. Sem dúvida este fruto faz parte dos investimentos que ela semeou na minha vida. *“Mãe, aceite este título como uma maneira de te honrar por todos os seus sacrifícios e amor por suas filhas”*. À minha irmã, Talita Tanaami, por sempre ser um exemplo e, mesmo já adulta, continuar cuidando de mim.

Ao meu orientador Fábio Santos Lira por ter me dado um voto de confiança, me acolher como aluna e me ensinar a dar voos mais altos como pesquisadora. Seu jeito de ser fez dessa caminhada, ainda que muito desafiadora, mais leve. *“A você só posso desejar mais sucesso e que venham muito mais frutos”*.

Aos meus companheiros de projeto Paula Parmezzani e Neto (Gerosa) pela parceria, troca de conhecimento e principalmente pelo companheirismo. *“Nos sacrificamos, nos doamos não apenas pelo projeto de pesquisa, mas acima de tudo, nos sacrificamos e nos doamos uns pelos outros nas madrugadas a dentro, finais de semana, feriados quando tínhamos os procedimentos de cultura ou as análises de ELISA ou em meio a problemas pessoais... Muito obrigada pela amizade. Juntos, chegamos mais longe!”*.

À Bárbara Antunes (Bah), pela disposição em ensinar todas as técnicas de análises utilizadas nessa pesquisa. *“Bah, sem você o caminho teria sido mais longo... Muito obrigada por ir na frente e depois voltar para nos transmitir todo conhecimento adquirido”*.

A toda turma que passou pelo LaFiCE e nos ajudou a “tocar” o projeto: Caíque Figueiredo, Sérgio Parmezzani, Thaislaine Santos, Lucas Bomfim, Lucas Pieretti, Priscila Almeida, Jovana Rafael, Ana Morano, Vinícius Soares, Renan Caldeira, Giovanni Quizzini, João Neves. *“Sem vocês esse projeto não aconteceria, muito obrigada!”*.

Aos colaboradores que tornaram este projeto multidisciplinar: a psicóloga Profa. Dra. Priscilla Santana, os médicos Fernando Pierin (Cardiologista) e José Procópio (radiologista) e a nutricionista Profa. Dra. Bárbara Perez.

Aos participantes deste projeto que literalmente deram o sangue para a pesquisa! Sem eles a ciência não avançaria.

Aos professores e funcionários da UNESP que indiretamente contribuíram para que este projeto acontecesse. Em especial, ao Prof. Dr. Luis Alberto Gobbo pela orientação no desenho experimental e na análise estatística desta tese, à Profa. Dra. Ercy Ramos por ceder o citômetro de fluxo e o aparelho de bioimpedância para as nossas análises, e ao Prof. Dr. Ismael Forte

Freitas Junior por ceder o aparelho DEXA para as análises de composição corporal.

À Profa. Dra. Marjorie Golim e sua aluna Aline Braz pela hospitalidade em nos receber na UNESP de Botucatu e por nos ensinar os primeiros passos das técnicas de citometria de fluxo.

Aos Prof. Dr. José César Rosa Neto e todos os membros do seu laboratório pela parceria na análise de PCR-RT.

À *University of Sydney* juntamente com a Profa. Dra. Kate Edwards, Prof. Dr. Ollie Jay e todos os membros do *Thermal Ergonomics Laboratory* – TEL pela oportunidade de estágio e aprimorar o conhecimento na área de fisiologia.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Código de financiamento 001) por todo auxílio financeiro e em especial à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de doutorado no Brasil (processos 2015/22402-9) e no exterior (2017/03947-0). Sem esses investimentos, não haveria resultado, não haveria “pequenos começos” (como a presente tese) e tão pouco, não haverá grandes descobertas. Por favor, continuem investindo na ciência.

AGÊNCIAS DE FOMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de doutorado no Brasil (processos 2015/22402-9) e no exterior (2017/03947-0). As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP".



RESUMO

O treinamento aeróbio intermitente de alta intensidade, conhecido como HIIT (*high-intensity intermittent training*) vem ganhando popularidade como um exercício aeróbio mais atrativo, agradável e tempo-eficiente para adquirir benefícios à saúde. Geralmente, o treinamento aeróbio contínuo de intensidade moderada (MICT, *moderate-intensity continuous training*) é indicado como uma melhor maneira para tratamento da obesidade e diversos estudos têm comparado a eficiência do HIIT com MICT sobre diferentes parâmetros, porém com a limitação de uma eficiente equalização de carga de trabalho, tornando os resultados dúbios. Além disso, ainda não existem evidências de como o HIIT poderia impactar positivamente variáveis imunometabólicas e da função cognitiva que poderiam estar relacionadas às isoformas de BDNF bem como a expressão de proteínas envolvidas na sua clivagem (furina, tPA e MMP-9) e de seus receptores (p75 e sortilina, por exemplo). Portanto, o objetivo deste trabalho foi verificar o impacto do HIIT sobre a função cognitiva, alterações morfológicas e imunometabólicas sistêmica de jovens com obesidade. Participaram deste estudo 22 homens com obesidade previamente sedentários, alocados de maneira randomizada em grupo HIIT ou MICT, os quais tiveram a carga de trabalho equiparados pelo gasto energético. Foi avaliado a composição corporal, aptidão física, desempenho cognitivo e variáveis imunometabólicas no início e ao término das seis semanas de treinamento (realizado 3x por semana). Em relação à composição corporal, houve reduções na gordura corporal total além melhoras na circunferência de cintura e gordura subcutânea que podem ter corroborado com a melhora imunometabólica através de uma menor resistência à insulina e diminuição das concentrações de ácidos graxos livres, além das reduções da pressão arterial sistólica, em ambos os grupos de treinamento. Para o BDNF, nem a isoforma madura (mBDNF) ou proBDNF apresentaram alterações nas concentrações de jejum, porém seis semanas de MICT e HIIT levaram ao aumento das concentrações de mBDNF em resposta à sessão de exercício. Referente aos aspectos moleculares, MICT levou à menor expressão de NFkB ao contrário de HIIT que levou a maior expressão dessa proteína bem como da MMP-9. Além disso, MICT e HIIT aumentou a expressão de sortilina. Como conclusão, seis semanas de HIIT promoveu benefícios na composição corporal, aptidão física, resistência à insulina e função cognitiva em homens com obesidade de forma equivalente ao MICT, porém com efeito tempo-eficiente.

Palavras-chave: Tecido adiposo. Cognição. Neuroinflamação. Cortisol. Atividade física.

ABSTRACT

High-intensity intermittent training (HIIT) is turning popular as a more attractive, enjoyable and time-efficient aerobic exercise to develop health benefits. Generally, moderate-intensity continuous training (MICT) is indicated as a better way to treat obesity and several studies have compared the efficiency of HIIT with MICT over different parameters, but with the limitation of an efficient workload equalization, making the results dubious. In addition, there is as yet no evidence how HIIT could positively impact immunometabolic and cognitive function variables that could be related to BDNF isoforms as well as the expression of proteins involved in their cleavage (furin, tPA and MMP-9) and their receptors (p75 and sortilin, for example). Therefore, the aim of this study was verify the impact of HIIT on the cognitive function, morphological and immunometabolic changes of adults with obesity. Twenty-two men with previously sedentary obesity, randomly assigned to a HIIT or MICT group, participated in this study, who had the workload matched by energy expenditure. Body composition, physical fitness, cognitive performance and immunometabolic variables were evaluated at the beginning and at the end of the six weeks of training (performed 3x per week). Regarding body composition, there were reductions in total body fat, besides improvements in waist circumference and subcutaneous fat that may have corroborated with the immunometabolic improvement through a lower insulin resistance and a decrease in free fatty acids concentrations, besides the reductions of systolic blood pressure in both training groups. Regarding BDNF, neither the mature isoform (mBDNF) or proBDNF has shown changes in fasting concentrations, but six weeks of MICT and HIIT have led to increased mBDNF concentrations in response to the exercise session. Regarding molecular aspects, MICT has led to lower expression of NF κ B as opposed to HIIT that has led to higher expression of this protein as well as MMP-9. In addition, MICT and HIIT increased the expression of sortilin. In conclusion, six weeks of HIIT promoted benefits in body composition, physical fitness, insulin resistance and cognitive function in men with obesity equivalent to MICT, but with a time-efficient effect.

Key Words: Adipose Tissue. Cognition. Neuroinflammation. Cortisol. Physical Activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Percentual de indivíduos com obesidade no conjunto da população adulta (≥ 18 anos) das capitais dos estados e Distrito Federal.....	22
Figura 2	Modelo ecológico para entendimento da obesidade	24
Figura 3	Caracterização do um ambiente obesogênico.....	25
Figura 4	Tipos de tecido adiposo.....	30
Figura 5	Inflamação via hipóxia do tecido adiposo.....	35
Figura 6	Via de Sinalização pró-inflamatória.....	37
Figura 7	Condição fisiopatológica da obesidade.....	39
Figura 8	Tipos de memória.....	43
Figura 9	Possíveis relações entre obesidade e déficit cognitivo.....	47
Figura 10	Fatores de risco para déficit cognitivo.....	48
Figura 11	Expressão, síntese e liberação de isoformas de BDNF.....	52
Figura 12	Vias de ativação das isoformas mBDNF e pró-BDNF	54
Figura 13	Ingestão hiperlipídica, inflamação e síntese de BDNF e cognição....	58
Figura 14	Resposta anti-inflamatória da sessão aguda de exercício aeróbio..	60
Figura 15	Exercício físico e inflamação e síntese de BDNF e cognição.....	63
Figura 16	Contribuição aeróbia e anaeróbia modelo HIIT.....	75
Figura 17	Fluxograma do estudo.....	75
Figura 18	Desenho experimental.....	82
Figura 19	Cultura de linfócitos.....	84
Figura 20	Efeito de MICT e HIIT sobre o humor.....	92
Figura 21	Efeito de MICT e HIIT sobre o cortisol.....	95
Figura 22	Respostas das isoformas de BDNF em sessão de exercício.....	97
Figura 23	Respostas inflamatórias dos linfócitos – Controle vs. ConA.....	98
Figura 24	Resposta inflamatória dos linfócitos – ConA vs. ConA+BDNF.....	99
Figura 25	Expressão e tradução de BDNF.....	100
Figura 26	Proteínas relacionadas às isoformas de BDNF: expressão gênica.....	102
Figura 27	Síntese de resultados.....	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação da Obesidade e grau de risco metabólico.....	29
Tabela 2	Diferenças estruturais e funcionais do TAS e TAV.....	31
Tabela 3	Componentes da função cognitiva.....	41
Tabela 4	Relação da função executiva nos diferentes aspectos da vida.....	46
Tabela 5	<i>Primers</i> utilizados para análise de expressão gênica.....	86
Tabela 6	Perfil inicial dos participantes.....	89
Tabela 7	Variáveis de aptidão aeróbia, gasto energético e pressão arterial.....	90
Tabela 8	Composição Corporal e gordura abdominal.....	91
Tabela 9	Efeito de MICT e HIIT sobre cognição.....	93
Tabela 10	Efeito de MICT e HIIT sobre perfil metabólico.....	94
Tabela 11	Efeito de MICT e HIIT sobre marcadores inflamatórios.....	96
Tabela 12	Efeito de MICT e HIIT sobre as isoformas de BDNF.....	96
Tabela 13	Extração de isoformas de BDNF intracelular.....	101
Tabela 14	Associação entre variáveis da função cognitiva e aptidão aeróbio, imunometabólicos e composição corporal.....	103
Tabela 15	Comportamento da expressão e tradução pós-treinamento.....	112

LISTA DE ABREVIATURAS

%GC	Percentual de gordura corporal
ABIPEME	Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado
AGL	Ácidos graxos livres
AGS	Ácidos graxos saturados
AKT	<i>Protein kinase B</i> ; proteína quinase B
AMPA	<i>ácido propiônico α-amino-3 hidroxi-5-metil-4isoxazole</i>
ANOVA	Análise de variância
ATP	Adenosina trifosfato
BBB	<i>Blood-brain barrier</i> ; barreira hematoencefálica
BDNF	<i>brain derived-neurotrophic fator</i> ; fator neurotrófico derivado do cérebro
BIA	Impedância bioelétrica
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CaMKII	<i>Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II</i> ; cálcio/proteína quinase dependente de calmodulina II
CC	Circunferência de cintura
CD14	<i>cluster of differentiation 14</i> ; grupo de diferenciação 14
cDNA	complementary DNA; DNA complementar
ConA	Concanavalina A
CREB	<i>cAMP response element-binding protein</i> ; proteínas ligantes ao elemento em resposta ao cAMP
DAG	diacilglicerol
DEXA	<i>dual-energy X-ray absorptiometry</i> ; absorciometria de raio-X de dupla energia
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2
FABP	<i>Fatty acid binding protein</i> ; proteína ligante de ácido graxo
FC	Frequência cardíaca
FCT	Faculdade de Ciências e Tecnologia
FSC-H	<i>Forward scatter</i>
FTO	<i>Fat mass and obesity-associated gene</i> ; gene associado com a massa de gordura e obesidade
GAPDH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GI	Gordura intra-abdominal
GLUT	<i>Glucose transporter</i> ; transportador de glicose

GR	<i>Glucocorticoid receptor</i> ; receptor glicocorticoide
GRE	<i>Glucocorticoid response elements</i> ; elementos de resposta ao glicocorticoide
GTP-ase	<i>hydrolyze guanosine triphosphate enzymes</i>
HDL-c	<i>High-density lipoprotein</i> ; lipoproteína de alta densidade
HIIT	<i>High-intensity intermittent training</i> ; treinamento intermitente de alta intensidade
HIME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of IR</i> ; Avaliação do Modelo de Homeostase
HPA	<i>Eixo hipotálamo-pituitária e adrenal</i>
IFN-γ	Interferon-gama
IKK	<i>I kappa B kinase</i> ; inibidor <i>kappa</i> B quinase
IL-10	interleucina-10
IL-6	interleucina-6
IMC	índice de massa corporal
IP3	<i>Inositol 1,4,5-trisphosphate</i> ; trifosfato 1,4,5 inositol
IRS-1	<i>Insulin receptor substrate</i> ; substrato do receptor de insulina-1
JNK	<i>c-Jun N-terminal kinase</i> ; c-JUN N-terminal quinase
LPS	<i>Lipopolysaccharides</i> ; lipopolissacarídeos
LTP	<i>Long-term potentiation</i> ; potencialização de longo-prazo
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinases</i> ; proteína quinase ativada por mitógeno
max	máxima
mBDNF	BDNF maduro
MC4R	<i>melanocortin 4 receptor</i> ; receptor melanocortina-4
MD-2	<i>Myeloid differentiation factor 2</i> ; fator de diferenciação mielóide
Met	metionina
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MICT	<i>Moderate-intensity continuous training</i> ; treinamento contínuo de intensidade moderada
min	minutos
MMP	metaloproteinases
mRNA	RNA mensageiro
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NFκB	<i>Nuclear factor-kappa B</i> ; fator nuclear <i>kappa</i> B

NGF	<i>Nerve growth factor</i> ; fator de crescimento do nervo
NMDA	<i>N-metil-D-aspartato</i>
NT	Neurotrofina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBMC	<i>Peripheral blood mononuclear cell</i> ; células mononucleares do sangue periférico
PGC-1α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinases</i> ; fosfatidilinositol-3 quinase
PKC	<i>Protein kinase C</i> ; proteína quinase C
PLC-γ	<i>Phospholipase C, gamma</i> ; fosforilase gama C
POMC	pro-opiomelanocortina
POMS	<i>Profile of Mood States</i>
PPAR-γ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> ; receptor gama ativado por proliferador de peroxossomo
RAC	subfamily of the Rho.
RE	retículo endoplasmático
RHO	Ras homologous
RI	resistência à insulina
RT-PCR	<i>real time – polimerase chain reaction</i> ; reação em cadeia da polimerase em tempo real
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
Shc	<i>adaptor protein families Src homology and Collagen</i>
SNC	Sistema nervoso central
SSC-H	<i>Side scatter</i>
TAG	Triacilglicerol
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TAV	Tecido adiposo visceral
TCR	<i>T-cell receptor</i>
Th	<i>Thelper</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i> ; receptor Toll-like
TMR	taxa metabólica de repouso
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor-α</i> ; fator de necrose tumoral- α
tPA	<i>Tissue plasminogen activator</i> ; ativador do plasminogênio tecidual
Treg	T reguladoras

TrkB	<i>Tropomyosin receptor kinase B</i> ; receptor quinases B relacionado à tropomiosina
TTOG	Teste de tolerância oral à glicose
UCP1	<i>Uncompling protein</i> ; proteína desacopladora 1
UNESP	Universidade Estadual Paulista
Val	valina
VDCC	<i>voltage-dependent Ca²⁺ channels</i> ; Ca ²⁺ pelos canais dependentes por voltagem
Vigitel	Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
Vmax	velocidade máxima
VO₂max	consumo máximo de oxigênio
VO₂pico	consumo de oxigênio pico
W	Watts
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> ; escala de inteligência de Wechsler para adultos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1 Obesidade.....	21
2.1.1 <i>Etiologia da Obesidade.....</i>	22
2.1.2 <i>Classificação da Obesidade.....</i>	27
2.1.3 <i>Fisiopatologia da Obesidade.....</i>	29
2.2 Função cognitiva e obesidade.....	40
2.2.1 <i>Função Cognitiva.....</i>	41
2.2.2 <i>Cognição e obesidade.....</i>	46
2.3 Fator neurotrófico derivado do cérebro.....	50
2.3.2 <i>BDNF e obesidade.....</i>	54
2.4 Treinamento Físico no tratamento da obesidade.....	59
2.4.1 <i>Treinamento Físico e inflamação crônica de baixo grau.....</i>	59
2.4.2 <i>Treinamento Físico, função cognitiva e BDNF.....</i>	61
2.4.3 <i>Treinamento intermitente de alta intensidade.....</i>	64
3 JUSTIFICATIVA.....	68
4 OBJETIVO.....	70
4.1 Objetivo geral.....	70
4.2 Objetivos específicos.....	70
5 HIPÓTESE.....	71
6 MATERIAIS E MÉTODOS.....	72
6.1 Participantes.....	72
6.2 Delineamento.....	73
6.3 Avaliação da aptidão aeróbia.....	73
6.4 Estimativa e equalização do gasto energético.....	74
6.5 Protocolo de treinamento físico.....	75
6.6 Avaliação da composição corporal.....	78
6.7 Avaliação da gordura intra-abdominal.....	78
6.8 Medida da taxa metabólica de repouso.....	78
6.9 Avaliação da função cognitiva.....	79
6.10 Avaliação do consumo alimentar.....	81

6.11 Teste de tolerância à glicose.....	81
6.12 Coleta e análises sanguíneas.....	82
6.13 Ensaio <i>in vitro</i>.....	83
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	87
8 RESULTADOS.....	89
8.1 Caracterização da amostra.....	89
8.2 Aptidão aeróbia, gasto energético por sessão e TMR.....	90
8.3 Composição corporal e gordura abdominal.....	90
8.4 Consumo alimentar.....	91
8.5 Avaliação cognitiva.....	91
8.6 Perfil imunometabólico.....	93
8.7 BDNF.....	96
9 DISCUSSÃO.....	104
10 CONCLUSÃO.....	117
REFERÊNCIAS.....	118
ANEXOS.....	136

1 INTRODUÇÃO

Das 57 milhões de mortes que ocorreram em 2016, 41 milhões estavam relacionadas com as doenças crônicas não-transmissíveis, sendo que 44% e 4% destas mortes foram devido a doenças cardiovasculares e ao diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) respectivamente (WHO, 2018). Dentre outros fatores, estas doenças estão diretamente relacionadas com estilo de vida adotado pelo indivíduo.

Estilo de vida fisicamente ativo tem sido considerado como uma das principais maneiras de prevenir o surgimento precoce de doenças, principalmente aquelas não-transmissíveis e que se desenvolvem ao longo da vida. O exercício físico regular é reconhecido como método não-farmacológico para o tratamento de diversas doenças. Exercícios aeróbios proporcionam melhora no funcionamento cardiovascular, melhora dos aspectos metabólicos, como o perfil lipídico, glicêmico e hormonal, além do bem-estar mental (GLEESON *et al*, 2011; HILLMAN; ERICKSON; KRAMER, 2008).

Apesar de ser consensual que o treinamento físico é benéfico para os diversos aspectos da saúde, deve-se reconhecer que uma grande fatia da população tem deixado o estilo de vida sedentário prevalecer. Esta afirmação é comprovada quando pesquisas atualizam dados epidemiológicos sobre as doenças crônicas no mundo (GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS, 2017). Neste contexto, inclui-se a obesidade que vem crescendo em número e em impacto negativo nos últimos anos (BRASIL, 2017; IHME, 2017).

A etiologia da obesidade vem se mostrando muito mais complexa do que simplesmente o consumo exagerado de calorias. Essa condição, na maioria dos casos, provoca alterações nas funções corporais, também reconhecida como fisiopatológica (GADDE *et al.*, 2018; HEYMSFIELD, WADDEN, 2017). Estas alterações vão desde distúrbios metabólicos até aqueles relacionados com a capacidade cognitiva, o que pode interferir no comportamento, como por exemplo, a adesão a um estilo de vida saudável, incluindo a prática regular de exercício físico.

O papel do exercício físico é singular para a promoção da saúde. Além de aumentar o gasto energético e, portanto, dar subsídio ao processo de emagrecimento, as respostas do organismo frente ao exercício parecem beneficiar, também, outros aspectos diretamente relacionados com a condição fisiopatológica da obesidade, tal como as respostas anti-inflamatórias (GLEESON *et al*, 2011). Assim, é relevante desenvolver métodos e criar diferentes estratégias que incentivem indivíduos com obesidade a iniciarem e permanecerem

em programas de treinamento físico.

Diversas entidades médicas e do exercício físico, recomendam o treinamento aeróbio como a principal modalidade para o tratamento da obesidade. Geralmente, é praticado de forma contínua em intensidade moderada (DONNELLY *et al.*, 2009). Nos últimos anos, treinamento aeróbio de alta intensidade realizado de forma intermitente, conhecido como HIIT (*high-intensity intermittent training*) vem ganhando popularidade e muitos adeptos à sua prática, tendo como justificativa a sua natureza mais dinâmica ao intercalar períodos curtos de exercício com períodos de recuperação, diferente do modelo contínuo, tornando as sessões de treinamento mais “agradáveis” (OLNEY *et al.*, 2018). Além desse aspecto, o HIIT tem sido difundido como uma modalidade de exercício com efeito “*time-efficient*”, ou seja, produzir os mesmos efeitos benéficos do tradicional exercício contínuo, porém em menor tempo de sessão de treinamento (BURGOMASTER *et al.*, 2008; GILLEN E GIBALA, 2014). Esses motivos tornam o HIIT atrativo para aqueles que ainda tentam implementar o exercício físico como hábito.

Cabe à ciência buscar evidências que respaldem os benefícios da prática do HIIT. Muito já se tem documentado quanto a sua capacidade em melhorar o sistema cardiometabólico (BATACAN *et al.*, 2017) e muitas meta-análises têm avaliado seus efeitos sobre a composição corporal (KEATING *et al.* 2017; VIANA *et al.* 2019; WEWEGE *et al.*, 2017). Entretanto, a obesidade, como descrito acima, é uma condição fisiopatológica complexa que pode até mesmo interferir em funções neuronais com prejuízos nas capacidades mentais, como raciocínio, auto-controle, tomada de decisão e memória, uma vez que diversos fatores estão comprometidos neste processo. Neste contexto, pouco é conhecido se o modelo HIIT poderia impactar positivamente aspectos relacionados ao surgimento destes distúrbios.

Assim, na próxima sessão será apresentada revisão de literatura com o intuito de contextualizar a relação da obesidade com prejuízos da função cognitiva e possíveis benefícios que HIIT pode proporcionar.

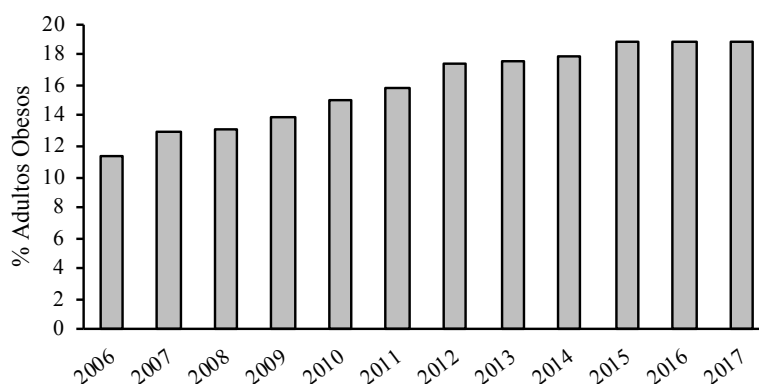
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Obesidade

A obesidade é uma condição fisiopatológica definida como o acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal que apresenta risco à saúde (WHO, 2019). O termo obesidade é derivado do latim, a partir da junção de duas palavras (*ob* e *edere*), formando *obedere* e então *obesus*, que significa devorar ou comer demais (SHARMA, KUSHNER, 2009).

Esta condição vem atingindo proporções epidêmicas que afetam diferentes grupos étnicos, etários e socioeconômicos (WHO, 2019). Estudo realizado pelo *Global Burden of Disease* (GBD) - projeto vinculado à Organização Mundial de Saúde (OMS) que visa monitorar e informar a carga global de doenças e fatores de risco relacionados à morbidade e mortalidade – que abrangeu 195 países, incluindo o Brasil, revelou que em 2015, a população obesa dobrou em cerca de 70 países em comparação com o levantamento realizado em 1980 e atingiu mais de 603 milhões de adultos em todo o mundo, sendo que a frequência de obesidade aumentou na faixa etária de adultos jovens, que compreende 20-40 anos (GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS *et al*, 2017). No Brasil, em 2017, a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) apurou que 54% da população acima de 18 anos (faixa-etária considerada já como adulta segundo o Estatuto da Criança e Adolescente – ECA; Lei 8.069/1990) está com excesso de massa corporal sendo que a frequência de homens e mulheres com obesidade foi de 19,2% e 18,7%, respectivamente (BRASIL, 2017). Desde que o Vigitel foi implantado em 2006, houve aumento mais de 50% da obesidade na população adulta residente nas capitais e Distrito Federal do Brasil (Figura 1).

Figura 1. Percentual de indivíduos com obesidade no conjunto da população adulta (≥ 18 anos) das capitais dos estados e Distrito Federal.



Fonte: Vigitel (2006-2019)

Estes dados aumentam a preocupação com a saúde pública, uma vez que a obesidade é um fator de risco inicial para a morbidade e mortalidade. De acordo com levantamento realizado pelo *Institute for Health Metrics and Evaluation* (HIME), pelo menos seis das dez principais causas de morte no Brasil estão relacionadas com esta condição, entre elas estão as doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) e a doença de Alzheimer (IHME, 2017). Isso porque o acúmulo excessivo de gordura corporal gera alterações das funcionalidades do organismo, levando a ciclos de compensações fisiológicas que sobrecarregam os sistemas corporais (GADDE *et al.*, 2018; HEYMSFIELD, WADDEN, 2017). Assim, a redução da adiposidade é recomendada para melhorar a saúde de indivíduos com obesidade (JENSEN *et al.*, 2013).

Entretanto, os dados epidemiológicos supracitados evidenciam que o processo de emagrecimento vai muito além de um simples gerenciamento da ingestão e do gasto energético. Ao contrário, o avanço das pesquisas reforça que existe uma complexa relação entre uma miríade de fatores que maximizam a dificuldade para um tratamento bem-sucedido (EGGER, SWINBURN, 1997; GADDE *et al.*, 2018; HEYMSFIELD, WADDEN, 2017; LUPPINO *et al.*, 2010; LOCKE *et al.*, 2015). Assim, compreender o que já está elucidado sobre esta condição fisiopatológica e o seu impacto em todos os aspectos do indivíduo com obesidade é essencial para contribuir ao avanço científico e clínico do seu tratamento.

2.1.1 Etiologia da Obesidade

Existem indícios que a obesidade, mesmo sendo rara, já estava presente desde as eras mais antigas, tendo como evidências artefatos como a famosa escultura de Vênus de

Willendorf, encontrada na Áustria, com aproximados 20000 anos (ANTL-WEISER, 2008). Mas foi a partir do século 5 a.C. que médicos, como Hipócrates, estariam constatando que a obesidade seria a consequência de uma ingestão de alimentos além do que ‘o corpo poderia suportar’ ao mesmo tempo que não se utilizaria do exercício físico para compensar tal excesso, e que tal condição teria uma relação com o surgimento de doenças, infertilidade e morte prematura (HASLAM, 2016). Já na era cristã, a glotonaria era considerada como um dos sete pecados capitais, portanto as doenças advindas da obesidade eram vistas como um “castigo” de Deus (HASLAM, 2016).

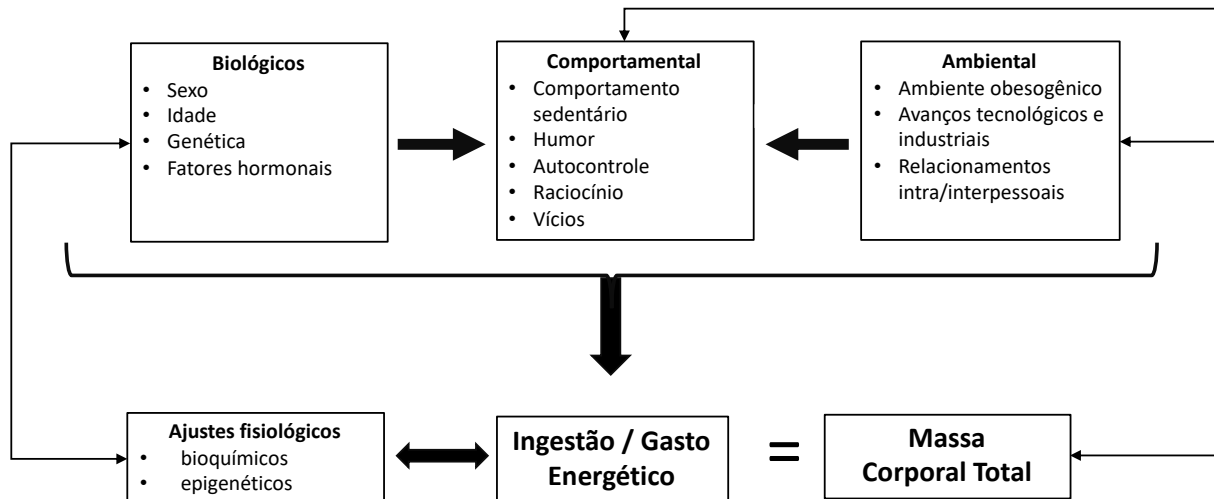
Apesar dessas constatações, a verdade é que houve mais escassez de alimentos do que sua abundância até pelo menos o início da Revolução Industrial a qual foi acompanhada por uma, também, revolução agropecuária, que durante os dois séculos seguintes, proporcionaram o aumento gradual do fornecimento de alimento e consequentemente o combate parcial da desnutrição (EKNOYAN, 2006). Concomitante a isso, houve um desenvolvimento das saúdes públicas, com o controle de doenças infecciosas que eram as principais causas de morte (EKNOYAN, 2006; HEYMSFIELD, WADDEN, 2017), permitindo assim, maior longevidade como também ganhos na massa corporal total (EKNOYAN, 2006). Somados a isso, o desenvolvimento de novos fármacos, avanços tecnológicos e superprodução de alimentos industrializados corroboram para atual situação epidêmica da obesidade. A partir desse breve relato histórico é possível reconhecer que a obesidade possui origens que podem ser explicadas por diferentes vertentes, envolvendo aspectos que englobam o desenvolvimento filogenético e ontogenético dentro de um contexto sociocultural.

Dos aspectos filogenéticos, um dos pontos que se destaca é que o ser humano parece herdar traços evolutivos que o predispõe a conservar estoques de gordura como um fator de sobrevivência (SCHUWARTZ *et al.*, 2017). Isso seria justificado pela dificuldade que os ancestrais humanos tiveram para conseguir seus alimentos devido a sua grande escassez na era mais antiga. Alguns pesquisadores (EKNOYAN, 2006; NEEL, 1962; SCHUWARTZ *et al.*, 2017) consideram a hipótese de um “gene poupador” (*Thrifty gene*; NEEL, 1962) uma das razões, mesmo que em pequena parcela, para a dificuldade de se combater a obesidade. Outros, se contrapõe, tal como Speakman (2008) que defende que o fenótipo da obesidade está “à deriva” (*drifty gene*), ou seja, que existiria uma aleatoriedade genética para a sua epidemia.

Dos aspectos ontogenéticos, existe a ideia que durante o desenvolvimento do indivíduo diferentes tipos de influências podem ou não corroborar com a instalação da obesidade, sendo uma consequência da interação da carga genética com outros fatores intrínsecos e extrínsecos. Egger e Swinburn (1997) propuseram um modelo ecológico para se

entender a origem da obesidade que engloba três grandes influências: ambiental, biológica e comportamental (Figura 2).

Figura 2. Modelo ecológico da obesidade

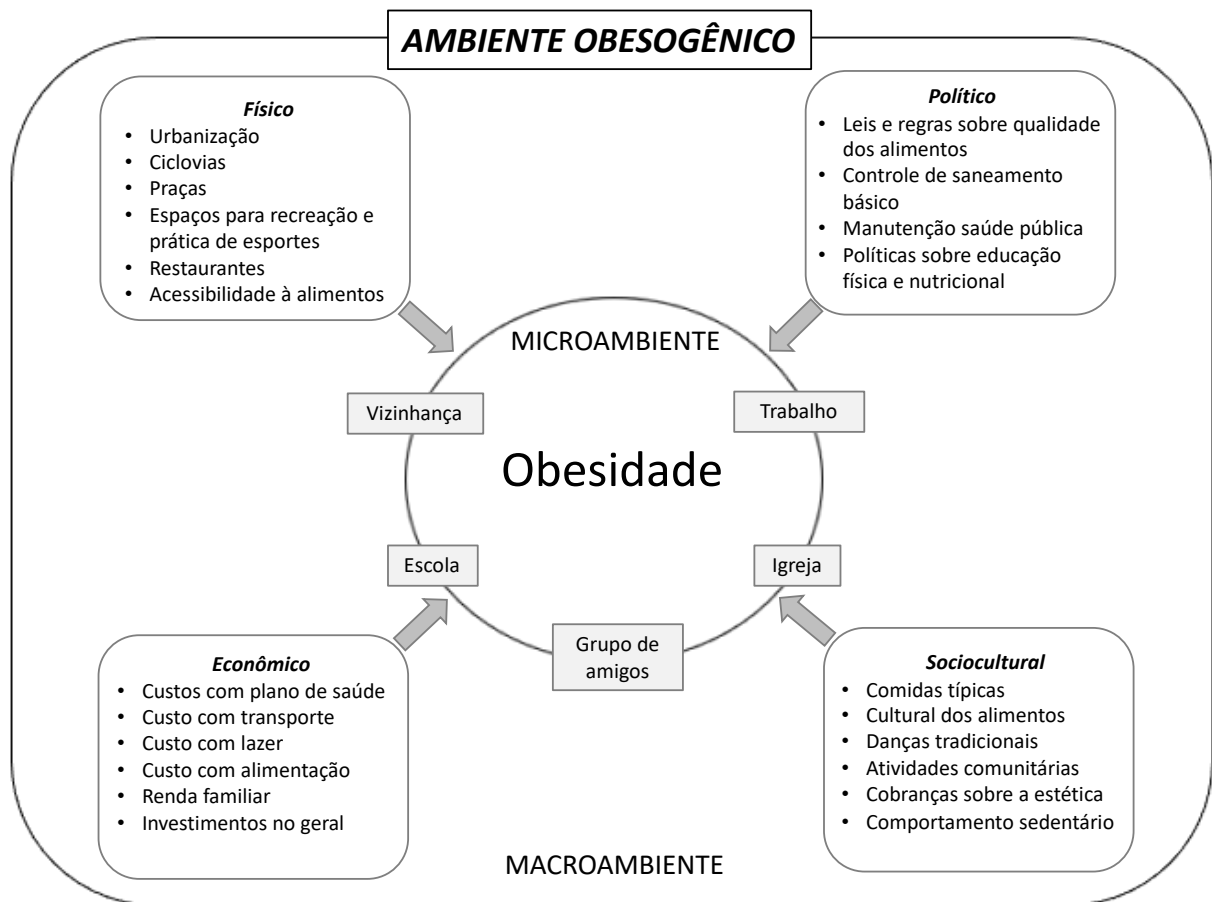


Fonte: Adaptado de Egger e Swinburn (1997)

Sobre a influência ambiental, destaca-se o forte traço de um ambiente obesogênico, isto é, a soma de todo tipo de influências que cercam e criam oportunidades ou condições que promovem a obesidade em um indivíduo ou população (SWINBURN, EGGER, RAZA 1999). Segundo Swinburn, Egger e Raza (1999), quanto ao tamanho, o ambiente obesogênico possui o nível macroambiental, no qual envolve grandes indústrias, serviços ou infraestruturas que influenciam o setor de alimentos ou a prática de atividade física em diferentes contextos, e o nível microambiental, no qual o cenário é aquele em que grupos de pessoas se reúnem para propósitos específicos que tipicamente envolvem alimentos e/ou atividade física. Quanto aos tipos, o ambiente obesogênico abrange o físico (o que se tem disponível na prática), econômico (custos), político (leis e regras) e sociocultural (atitudes, crenças e valores de determinada sociedade e comunidade) relacionados com o alimento e a prática de atividade física (Figura 3) (SWINBURN, EGGER, RAZA 1999).

O aumento na oferta de alimentos (especialmente os mais palatáveis, servidos em largas porções) associado à diminuição do gasto calórico (em atividades laborais e atividades de lazer), ao aumento do comportamento sedentário (maior uso de equipamentos eletrônicos) e a maior oferta e utilização de fármacos são fatores que desestimulam aqueles que “lutam” pelo emagrecimento (HEYMSFIELD, WADDEN, 2017).

Figura 3. Características de ambiente obesogênico



Fonte: elaborado para este trabalho

Sobre as influências biológicas, além de abranger questões relacionadas à idade, sexo e fatores hormonais, destacamos aqui os fatores genéticos. Além da perspectiva filogenética descrita anteriormente, há mecanismos genéticos subjacentes atrelados à individualidade biológica (HEYMSFIELD, WADDEN, 2017). Evidências das contribuições genéticas para a massa corporal vêm de estudos sobre a hereditariedade e indivíduos gêmeos (VAN DER KLAUW, FAROOQI, 2015). A influência genética sobre a massa corporal envolve tipos de variantes, frequência de aparecimento na população, bem como tamanhos de efeito sobre o fenótipo. Variantes chamadas “comuns” são encontradas em uma frequência do alelo menor acima de 5% em uma população e geralmente exerce um tamanho de efeito modesto na massa corporal, enquanto que variantes “intermediárias” (1% a 5%), exercem impacto mais severo, e as “raras” (<1%) que embora encontradas em frequências mais baixas, estão associadas com a obesidade mais grave (VAN DER KLAUW, FAROOQI, 2015). Historicamente, a relação de fatores genéticos com a obesidade pode ser explorada basicamente

a partir de três subtipos: obesidade monogênica (ou mendeliana) síndrômica, não-síndrômica e obesidade poligênica (KAUR *et al.*, 2017).

A obesidade monogênica é causada por um único gene, com maior tamanho de efeito (impacto) sobre o desenvolvimento da obesidade. A forma mendeliana da obesidade refere-se a anormalidades cromossômicas e variantes patogênicas raras nos genes que codificam proteínas chaves na regulação do balanço energético. A obesidade mendeliana síndrômica é acompanhada por limitações intelectuais, anormalidades congênitas que afetam órgãos específicos, como observado na síndrome de *Prader-Willi*. A obesidade mendeliana não-síndrômica é caracterizada por mutações nos genes relacionados à via de sinalização da leptina/melanocortina, tais como a leptina, seu receptor, o pro-opiomelanocortina (POMC) ou ainda o receptor de melanocortina-4 (MC4R), tendo como consequência a hiperfagia (KAUR *et al.*, 2017).

Já na obesidade poligênica ocorrem alterações em múltiplos genes, porém com efeitos modestos em cada um, mas resultando em maior predisposição para o aumento do acúmulo de gordura (KAUR *et al.*, 2017). Até o momento, existem pelo menos 187 marcadores genéticos (ou *loci*) que predisõem à obesidade mediante estímulos ambientais (WAHL *et al.*, 2017) e é preciso ter em mente que todo polimorfismo apresenta uma complexa rede de investigação. Enquanto um gene pode desempenhar um papel crucial na regulação homeostática do balanço energético, outro pode influenciar aspectos hedônicos da ingestão alimentar, por exemplo (HESS, BRÜNING, 2014). O gene associado com a massa de gordura e obesidade, conhecido como FTO (*Fat mass and obesity-associated gene*) contribui para a obesidade poligênica e está relacionado com hiperfagia e maior tendência de consumir alimentos gordurosos (HESS, BRÜNING, 2014). As descobertas sobre a relação genética com a obesidade têm gerado, pelo menos em parte, uma “transferência de responsabilidade” do indivíduo para o gene (GADDE *et al.*, 2018).

Somado à herança genética, o desenvolvimento da obesidade também está sob influências epigenéticas. Durante o nosso desenvolvimento, existem períodos críticos que corroboram para o surgimento da obesidade dependendo dos estímulos intrínsecos e extrínsecos que recebemos especialmente durante o pré-natal, infância e adolescência. Essas alterações epigenéticas, também chamadas de programação ou *imprinting* metabólico, podem afetar o risco futuro de desenvolver alguma doença. Por exemplo, o tipo de ingestão de nutrientes pelos progenitores, antes mesmo da concepção, tem sido associado com o desenvolvimento de complicações metabólicas. No período pré-natal, o ganho excessivo de massa corporal materna, logo no início da gestação, é um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade na infância.

Além disso, a massa corporal durante a infância e adolescência está relacionada com a composição corporal nas idades posteriores (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

Influências ambientais e biológicas, indubitavelmente, impactam o comportamento humano, sendo que na condição da obesidade algumas variáveis comportamentais podem estar comprometidas. Observou-se que em indivíduos com obesidade a habilidade de tomada de decisão, por exemplo, parece estar prejudicada, interferindo no controle de impulsividade, o que pode contribuir para o desenvolvimento de compulsão alimentar, vícios em determinados tipos de alimentos, alterações no humor, memória e raciocínio, bem como manter o comportamento sedentário (REZENDE *et al.*, 2014; ROTGE *et al.*, 2017; WURTMAN E WURTMAN, 2017). Além disso, situações ou ambientes que geram grande estresse mental e ansiedade parecem estar associados com maior ingestão e até mesmo desordens alimentares (RAZZOLI *et al.*, 2017; WURTMAN; WURTMAN, 2017) que podem contribuir para o aumento exacerbado da adiposidade, que por sua vez pode reforçar os níveis de ansiedade e estresse, desordens alimentar e assim por diante, tornando esses comportamentos interdependentes. Além disso, não podemos ignorar o fato que o próprio comportamento possui um vínculo íntimo com processos fisiológicos, especialmente cerebrais.

Esta breve explanação sobre as causas da obesidade nos dá um panorama dos processos multifatoriais (ambiental, biológico e comportamental; filogenético e ontogenético) que levam ao surgimento dessa condição. Por trás de um acúmulo excessivo de gordura existem diversas alterações desde o nível molecular, que refletem nas funções teciduais anormais até as respostas comportamentais. Assim, passaremos a abordar com mais detalhes a relação do grau de obesidade e as suas características fisiopatológicas.

2.1.2 Classificação da Obesidade

A forma mais comum de se classificar um indivíduo como obeso é utilizando o índice de massa corporal (IMC), por meio da simples medida da massa corporal total (em kg) dividida pelo quadrado da estatura (em metros). Este índice, originalmente derivado do índice de Quetelet, foi validado em 1972, por Keys *et al.* (1972), e contou com uma amostra de 7426 homens de diferentes nacionalidades (africanos, europeus, asiáticos e norte-americanos), o que permitiu o seu uso por todo o mundo. Apesar de existir uma classificação do grau de obesidade relacionada com risco de doença a partir do IMC (Tabela 1), sua medida pode não ser determinante para o surgimento de distúrbios metabólicos. Isso porque este método não é capaz de quantificar a gordura corporal, bem como sua região de acúmulo. Assim, salvo em situações

de medidas populacionais no qual este índice é uma variável que traduz risco à saúde, o uso do IMC é sugerido concomitante à utilização de outros métodos que auxiliem no diagnóstico da obesidade (PRENTICE, JEBB, 2001; SHARMA, KUSHNER, 2009).

A determinação da composição corporal é uma alternativa para se avaliar a gordura corporal. Diferente da classificação do IMC, não existe um consenso sobre ponto de corte fixo que categorize o percentual de gordura (%GC) relacionado com risco à saúde. Todavia, estudos epidemiológicos, têm sugerido que valores $\geq 25\%$ GC para homens e $\geq 30\%$ GC para mulheres estariam relacionados com a obesidade (HUNG *et al.*, 2017; KIM, HAN, YANG., 2013). Existem diferentes métodos capazes de avaliar a adiposidade total, dentre eles se destacam a absorciometria de raio-X de dupla energia (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) e impedância bioelétrica (BIA). Entretanto, está bem consolidado que a distribuição de gordura no corpo, particularmente na região abdominal, tem relação direta com as alterações fisiopatológicas da obesidade (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017; HEYMSFIELD, WADDEN, 2017; IBRAHIM, 2010) e tais técnicas não são efetivas para estimar este tipo de gordura (BREDELLA *et al.*, 2012).

A partir dessa necessidade, a medida da circunferência de cintura (CC) tem sido reconhecida como uma ferramenta para estimar a obesidade abdominal. No estudo populacional de Rankinen *et al.* (1999), foi constatado que a CC é um preditor confiável da gordura abdominal quando comparado com a tomografia computadorizada. Entretanto, similarmente ao IMC, a CC *per se* também é uma medida acurada apenas em âmbito de grande número amostral (RANKINEN *et al.*, 1999). Em estudos científicos ou na prática clínica, esta medida não deve ser considerada como variável determinante do risco ou grau fisiopatológico da obesidade. Isso porque a CC é incapaz de compartimentalizar a gordura abdominal em subcutânea e visceral, que se diferem fisiologicamente (SHARMA, KUSHNER, 2009). Embora seja um método com reconhecida limitação, esta medida faz parte do diagnóstico de síndrome metabólica, sendo considerada como fator de riscos medidas ≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens (SBEM, 2008).

Em decorrência da função metabólica, a medida da gordura visceral que se encontra entre os órgãos na cavidade abdominal, também chamada de gordura intra-abdominal (GI), composta principalmente de adiposidade mesentérica, é uma variável diretamente relacionada com as alterações metabólicas, portanto, importante para o diagnóstico da obesidade e seu impacto no desenvolvimento de comorbidades. Como descrito anteriormente, as mensurações dadas por meio do IMC, DEXA, BIA e CC não são capazes de quantificar especificamente a gordura visceral e outros métodos, principalmente técnicas de imagens, são

sugeridas atualmente. Nesta perspectiva, a ultrassonografia do abdômen tem se tornado uma alternativa acessível capaz de avaliar o GI de forma confiável quando comparado com a tomografia computadorizada, método padrão-ouro para esta medida (RIBEIRO-FILHO *et al.*, 2012). Assim como o %GC, ainda não existe um consenso sobre os valores limítrofes relacionados com o risco metabólico na obesidade, entretanto, um estudo populacional realizado por Leite *et al.* (2002), envolvendo amostra brasileira, sugere 7 cm de espessura de GI como risco moderado, para ambos os sexos, sendo 8 cm para mulheres e 9 cm para homens como risco alto para alterações cardiovasculares (LEITE *et al.*, 2002).

Como é possível notar, a classificação da obesidade relacionada ao risco a doenças é ampla e diversificada. A determinação da GI para uma maior acurácia na compreensão do estado fisiopatológico do indivíduo com obesidade e os demais métodos podem ser adotados a fim de complementar informações sobre a condição geral do indivíduo obeso. A Tabela 1 sumariza os diferentes métodos de classificação da obesidade.

Tabela 1 – Classificação da Obesidade e grau de risco metabólico

Método	Pontos de corte	Classificação	Grau de risco metabólico*
IMC (kg/m ²)	25 – 29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	Pouco elevado
	30 – 34,9	Obesidade (grau I)	Elevado
	35 – 39,9	Obesidade (grau II)	Muito elevado
	≥40,0	Obesidade Grave (grau III)	Muitíssimo elevado
Gordura corporal (%)	≥25 [#]	Obesidade	Alto
	≥30 ⁺		
CC (cm)	≥102 [#]	Obesidade abdominal	Alto
	≥88 ⁺		
GI (cm)	7	-	Moderado
	≥8 ⁺	-	Alto
	≥9 [#]	-	

IMC- índice de massa corporal; CC – circunferência de cintura; GI – gordura intra-abdominal.

*Classificação de acordo com as respectivas fontes: IMC - Adaptado de World Health Organization; Gordura corporal - Kim, Han, Yang (2013); Hung *et al.* (2017); CC – SBEM, 2008; GI – Leite *et al.* (2002). + Referência para mulheres adultas; #Referência para homens adultos.

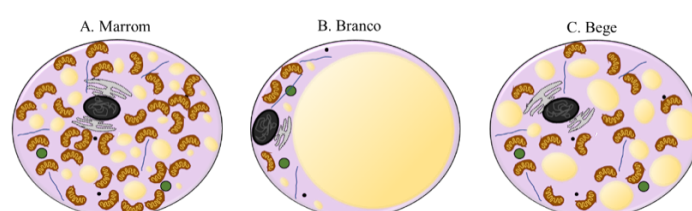
2.1.3 Fisiopatologia da Obesidade

A condição fisiopatológica da obesidade está relacionada diretamente com o tipo e localização do acúmulo de tecido adiposo. Existem dois principais tipos de tecido adiposo,

marrom e branco, além de subtipos, como o tecido adiposo bege (Figura 4) e tecido adiposo rosa. O tecido adiposo rosa está envolvido no desenvolvimento de ductos mamários, sendo que adipócitos rosas podem ser encontrados no tecido adiposo subcutâneo durante a gravidez e lactação, uma vez que tem a função produzir o leite materno (APOSTOLOPOULOS *et al.*, 2015). O tecido adiposo marrom tem a função de termogênese, uma vez que expressam elevadas quantidades de proteína desacopladora 1 (UCP1, *uncoupling protein 1*), potencializando a oxidação de ácidos graxos e, portanto, gerando alto gasto energético. É caracterizado por grande número de mitocôndrias, rica vascularização e por possuir diversas gotículas de gordura espalhadas no adipócito. Sua função termogênica afeta todo o metabolismo corporal, contribuindo para o processo de emagrecimento e grau de sensibilidade à insulina (HASSAN, LATIF, YACOUB, 2012). Está presente em recém-nascidos, sendo que seus depósitos vão diminuindo ao longo dos anos, mas ainda assim, pode ser encontrado em adultos, tendo correlação negativa com o IMC (APOSTOLOPOULOS *et al.*, 2015; GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

O tecido adiposo branco, por sua vez, tem como principal função estocar energia por meio do acúmulo em larga escala de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol na forma de triacilglicerol (TAG), sendo que seus adipócitos geralmente contêm uma grande e proeminente gota de gordura que “empurra” o núcleo e todas as organelas para bem próximo da membrana plasmática (HASSAN, LATIF, YACOUB, 2012). Além disso, atua como isolante térmico e protege os órgãos contra impactos mecânicos (HASSAN, LATIF, YACOUB, 2012). Os adipócitos brancos podem ser estimulados por algumas proteínas que levam a um aumento de mitocôndrias que passam a aumentar a taxa de oxidação de substratos energéticos e termogênese, processo chamado de “amarronzamento” do tecido adiposo branco formando, portanto, o tecido adiposo bege (RAO *et al.*, 2014). O tecido adiposo bege é mais proeminente no depósito subcutâneo inguinal, podendo apresentar aumento com exposição ao frio e durante o emagrecimento, por meio de dieta e prática de exercício físico (APOSTOLOPOULOS *et al.*, 2015).

Figura 4. Tipos de célula adiposa



Fonte: Adaptado de Hassan, Latif e Yacoub (2012)

Apesar das vantagens metabólicas dos tecidos adiposos marrom e bege, a maior parte dos depósitos do tecido adiposo no corpo humano é composto do tipo branco e o seu local de acúmulo é determinante para o surgimento das comorbidades relacionadas à obesidade. Assim, quanto à localização, o tecido adiposo é classificado como subcutâneo e visceral, embora uma pequena parte encontra-se na medula óssea e que não será abordado nesta revisão. O tecido adiposo subcutâneo (TAS) se difere grandemente do tecido adiposo visceral (TAV) (IBRAHIM, 2010). A Tabela 2 apresenta algumas dessas diferenças.

Tabela 2 – Diferenças estruturais e funcionais do TAS e TAV

	TAS	TAV
Diferenças regionais	As principais áreas para deposição são as regiões do gluteofemoral e parede abdominal anterior. Abrange cerca de 80% da gordura corporal total	Responsável por até 10 a 20% da gordura total em homens e 5 a 8% em mulheres. A quantidade de gordura visceral aumenta com a idade em ambos os sexos
Vascularização	Não é altamente vascularizado e a drenagem venosa é feita através de veias sistêmicas	Além de ser altamente vascularizado, devido à sua posição anatômica, o sangue venoso é drenado diretamente para o fígado através da veia portal, fornecendo acesso hepático direto aos AGL e às adipocinas secretadas pelos adipócitos viscerais
Inervação	Não é altamente innervado	É altamente innervado
Adipócitos	Menores, com maior afinidade para captar AGL e TAG e mais sensíveis à insulina. Maior capacidade de hiperplasia	Maiores, com maior acúmulo de TAG e mais resistentes à insulina. Maior capacidade de hipertrofia
Receptores	Maiores quantidades de receptores estrogênicos, especialmente na região gluteofemoral	Maiores quantidades de receptores glicocorticoides, androgênicos e adrenérgicos
Células imunológicas	Menor presença	Maior presença e participação ativa
Lipólise	Menor atividade lipolítica	Maior atividade lipolítica

Fonte: Adaptado de Ibrahim (2010)

O TAS está presente nas camadas mais superficiais do corpo, com características metabólicas protetivas, sendo metabolicamente menos ativo e tendo a função de captar mais AGL e TAG excedentes da circulação, como mostrado na Tabela 2. Apesar de ser responsável pelos estoques de lipídios, os adipócitos do TAS possuem um limite de hipertrofia que quando

é atingido passa a ativar os pré-adipócitos para estocar o excesso de lipídios. Quando tal capacidade também é atingida, o TAS perde o seu caráter protetivo e a gordura passa a ser acumulada em outros locais não adequados para seu armazenamento, tais como fígado, musculoesquelético e musculocardiaco, neste caso, chamada de gordura ectópica, que possui característica de lipotoxicidade e contribui para o surgimento de comorbidades (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017; IBRAHIM, 2010;).

O TAV, por outro lado, está localizado bem próximo das vísceras, o que potencializa sua atividade metabólica (Tabela 2). Este tecido é mais sensível às catecolaminas, uma vez que é capaz de expressar uma grande quantidade de receptores β -adrenérgicos, responsáveis por estimular a lipólise, e à ação do cortisol, que encontra-se em altas concentrações em situação de estresse e contribui para maior acúmulo de gordura e diferenciação de pré-adipócitos nesta região (IBRAHIM, 2010). Os tecidos adiposos perirenal, pericárdio e a GI (como descrita anteriormente) são exemplo de TAV, que em condições anormais também podem prejudicar as funções gerais do organismo (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017), como iremos detalhar.

O tecido adiposo é um tipo de tecido conectivo solto composto de adipócitos preenchidos por gordura que são cercados por uma matriz de fibras colágenas, vasos sanguíneos, fibroblastos, células imunológicas e pré-adipócitos, formando assim, sua fração estromal (TRAYHURN, 2013). Uma característica importante deste tecido é a capacidade de secretar diversos fatores de sinalização, também conhecidos como adipocinas ou citocinas e quimiocinas, que possuem funções autócrinas, parácrinas e endócrinas que podem influenciar o apetite, balanço energético, imunidade, sensibilidade à insulina, metabolismo lipídico, entre outros parâmetros (IBRAHIM, 2010; GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017). Dentre as diversas adipocinas produzidas pelo tecido adiposo, destacamos a leptina, adiponectina, fator de necrose tumoral- α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*), interleucina-10 (IL-10), e interleucina-6 (IL-6).

A leptina é a principal adipocina relacionada ao balanço energético, uma vez que é liberada proporcionalmente aos estoques de gordura. Por possuir esta função de “adipostato”, a leptina inibe vias orexígenas e ativa vias anorexígenas no hipotálamo, responsáveis pelo controle da ingestão alimentar e gasto energético, o que possibilita a manutenção da massa de gordura corporal (ROSEN, SPIELGEMAN, 2006). A leptina também possui a função de angiogênese, hematopoese e imunidade. Sua principal fonte de produção é o TAS, apesar do TAV também contribuir para as concentrações sanguíneas (IBRAHIM, 2010). Entretanto, uma vez que as suas concentrações encontram-se elevadas em indivíduos obesos (em proporção aos

estoques de gordura corporal) parece haver algum tipo de falha na sinalização desta adipocina relacionada ao balanço energético.

Parte da literatura sugere a existência de uma resistência à leptina, o que tornaria o controle de ingestão alimentar e gasto energético deficientes. Outra parte, acredita que indivíduos possam necessitar de concentrações distintas de leptina para ativar vias anorexígenas, e neste caso, determinados geneticamente. Ainda outra parte da literatura aposta que as concentrações dessa adipocina estão mais relacionadas com a prevenção de reduções dos estoques de gordura corporal do que à defesa contra seu aumento, ou seja, o sistema nervoso central (SNC) seria mais sensível às reduções nas concentrações de leptina (quando há redução nos estoques energéticos do corpo) do que quando há o seu aumento (quando há aumento dos estoques energéticos). De acordo com esta teoria, concentrações de leptina abaixo do limite contribuiria para um balanço energético positivo a fim de recuperar os estoques de gordura perdidos (Schuartz *et al.*, 2017). Além da sua ação anorexígena, a leptina está relacionada com a saúde cardiovascular, com função aterogênica e controle da pressão arterial via sistema nervoso simpático (Hassan, Latif e Yacoub, 2012). Apesar das diversas teorias e da necessidade de mais estudos para esclarecer a função de leptina na obesidade, a leptina é considerada um marcador fisiopatológico da obesidade.

A adiponectina é outra proteína, abundantemente produzida pelos adipócitos, especialmente do TAV (MOTOSHIMA *et al.*, 2002), e tem como principal função a sensibilidade à ação da insulina que estimula a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos, enquanto que inibe glicólise, lipogênese e gliconeogênese (BOUASSIDA *et al.*, 2010; KADOWAKI, YAMAGUCHI, 2005). Além disso, a adiponectina inibe a expressão de moléculas de adesão e estimula a produção de IL-10, portanto, com importante papel anti-aterogênico (IBRAHIM, 2010).

As citocinas TNF- α , IL-10 e IL-6 são produzidas principalmente por células imunológicas infiltradas no tecido adiposo. O TNF- α , que tem como maiores produtores os monócitos/macrófagos, exerce a função de regular processos biológicos como diferenciação, proliferação e apoptose celular, além de atuar no metabolismo energético. Neste sentido, ao mesmo tempo que aumenta o processo de lipólise e contribui para uma maior concentração sanguíneas de TAG e AGL, o TNF- α interfere a via de sinalização de insulina por meio da inibição da fosforilação do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1, *insulin receptor substrate 1*) em adipócitos e miócitos (NAKAMURA, FUSTER, WALSH, 2014). A IL-10 tem a função anti-inflamatória exacerbada por meio da inibição de transcrição gênica de citocinas de caráter

pró-inflamatória, tal qual o TNF- α , e estimula a produção de outras citocinas anti-inflamatórias, como por exemplo o receptor solúvel de TNF- α (CABRAL-SANTOS *et al*, 2018). A IL-6 é uma citocina atuante na produção de anticorpos e diferenciação de linfócitos e possui um importante papel no metabolismo lipídico, aumentando tanto a lipólise quanto a oxidação de AGL (XU, ZHANG, YE, 2018).

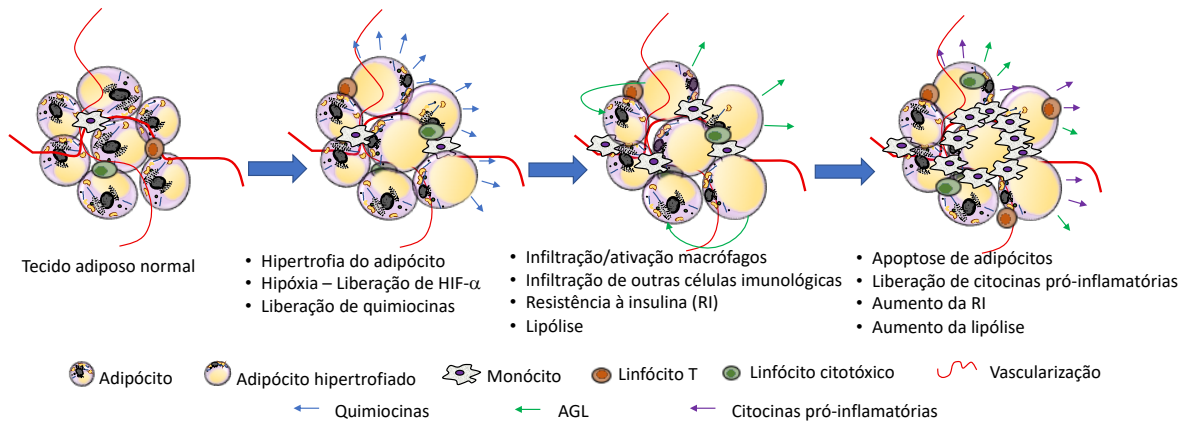
Quando há acúmulo excessivo de lipídios, toda a fração estromal sofre alterações funcionais que impactam a produção dessas adipocinas (e muitas outras), impondo um microambiente tecidual com característica mais pró-inflamatório, na tentativa de reestabelecer o equilíbrio local (GRANT, DIXIT, 2015; GADDE *et al.*, 2018; HEYMSFIELD E WADDEN, 2017;). Caso estas alterações não sejam solucionadas, a longo-prazo, essa inflamação local pode expandir-se para uma inflamação sistêmica e desencadear a inflamação crônica de baixo grau (HOTAMISLIGIL, 2017).

A inflamação crônica de baixo grau, também denominada como inflamação subclínica ou inflamação metabólica, é a integração da sinalização metabólica e inflamatória que envolve múltiplos níveis, incluindo desde o balanço energético e a qualidade dos nutrientes ingeridos até o nível de sinalização celular, transcrição gênica e a tradução proteica (HOTAMISLIGIL, 2017). A gênese da inflamação crônica de baixo grau é incerta, complexa e de conhecimento incipiente (REILLY, SALTIEL, 2017), entretanto, existem diferentes hipóteses que tentam justificar tal condição, as quais ressaltamos três vias principais: hipóxia do tecido adiposo (YE, 2009; TRAYHURN, 2013), endotoxemia (HERGSOUG, MØLLER, LOFT, 2016) e excesso de AGL circulante (GRANT, DIXIT, 2015, HOTAMISLIGIL, 2017; PEDERSEN, 2019).

O balanço energético positivo crônico aumenta a adiposidade que, em grande magnitude, prejudica o fluxo sanguíneo, sendo que algumas regiões do tecido adiposo podem sofrer hipóxia. Esse prejuízo na perfusão sanguínea resulta na ativação de fatores de transcrição relacionados ao crescimento endotelial e à hipóxia que ativam a produção de proteínas quimioatraentes de células imunológicas e de leptina, uma vez que possui função anorexigênica (YE, 2009; TRAYHURN, 2013). Estes e outros fatores corroboram para uma maior infiltração de monócitos que com o auxílio de outras células imunológicas, tais como os linfócitos, produzem mais citocinas, como TNF- α e IL-6, que contribuem para o aumento da lipólise na tentativa de reduzir o tamanho do adipócito e assim, sanar a falta de oxigênio. Simultaneamente, uma maior liberação de TNF- α ativará a apoptose de adipócitos que por sua vez corroboram para um maior acúmulo de monócitos, linfócitos e demais células imunológicas dentro do

tecido adiposo, potencializando o estresse imunometabólico (Figura 5) (YE, 2009; GRANT, DIXIT, 2015; HOTAMISLIGIL, 2017).

Figura 5 – Inflamação via hipóxia do tecido adiposo



Fonte: Adaptado de Virtue e Vidal Puig (2010)

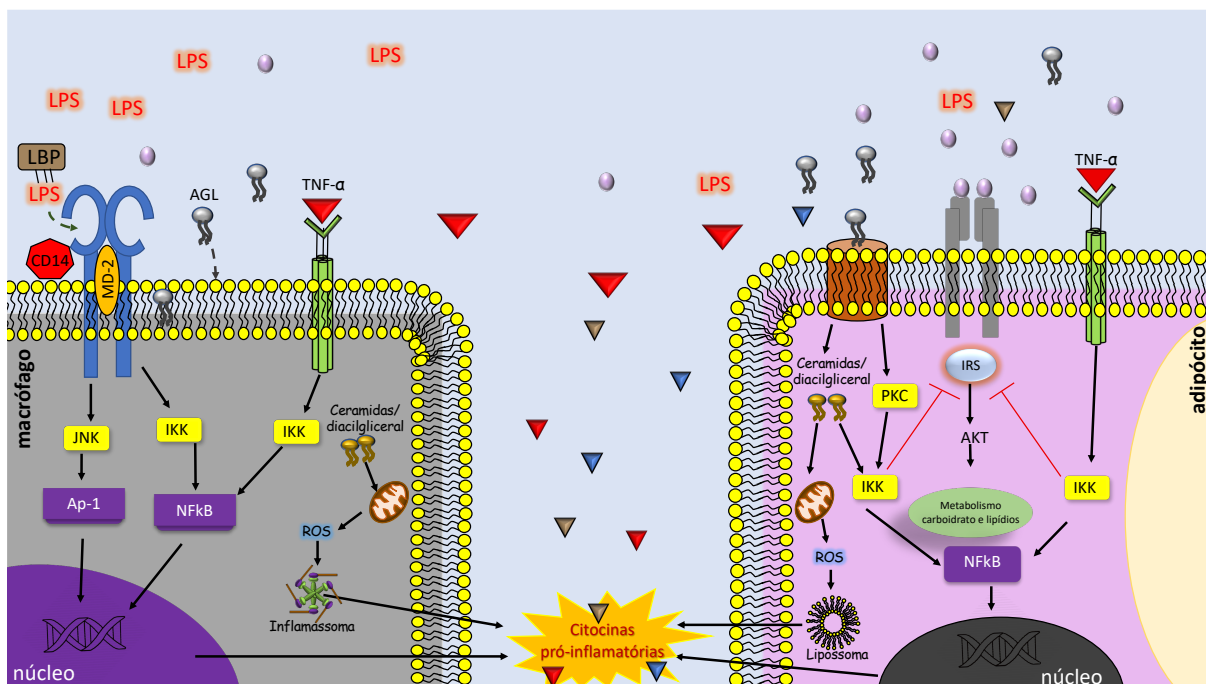
Além da hipóxia do tecido adiposo, as endotoxinas são capazes de ativar vias inflamatórias. A dieta hipercalórica, principalmente hiperlipídica, pode aumentar a permeabilidade intestinal por meio da ativação de mastócitos da mucosa intestinal, permitindo fragmentos da membrana de bactérias Gram-negativa, conhecidos como lipopolissacarídeos (LPS, *Lipopolysaccharides*), alcançarem a corrente sanguínea e assim, os diversos tecidos corporais. O LPS pode se ligar a receptores conhecidos como Toll-like (TLR, *Toll-like receptor*), abundantes nas células imunológicas. Nos monócitos/macrófagos, o LPS ao se ligar, ao TLR-4 por meio do complexo envolvendo a proteína ligante de LPS (LBP, *LPS-binding proteins*), o grupo de diferenciação 14 (CD14, *cluster of differentiation 14*) e o fator de diferenciação mielóide (MD-2, *myeloid differentiation factor 2*) desencadeando vias de expressão, produção e liberação de citocinas inflamatórias (Figura 6). Uma vez que no tecido adiposo inflamado há um grande número de macrófagos, a produção de citocinas por esta via encontra-se altamente ativada (HERGSOUG, MØLLER, LOFT, 2016).

Uma terceira via responsável pela inflamação crônica de baixo grau está relacionada com o aumento da ativação de vias de sinalização por meio de AGL, principalmente os ácidos graxos saturados (AGS) que podem vir da alimentação ou devido ao próprio *feedback* positivo da inflamação (VIRTUE E VIDAL-PUIG, 2010; HOTAMISLIGIL, 2017). O AGS advindo de dieta hiperlipídica animal, como o palmitato, parece se incorporar à membrana plasmática, o que leva à alteração da sua fluidez ao mesmo tempo que ativa a sinalização da c-JUN N-terminal quinase (JNK, *c-Jun N-terminal kinase*) (HOLZER *et al.*, 2011). Além disso,

Lancaster *et al* (2018) sugere que o AGL parece sensibilizar o TLR-4 ao acoplamento de LPS. Estas duas vias ativam vias pró-inflamatórias que são descritas abaixo. Do palmitato também pode ser sintetizado a ceramida via serina palmitoil-transferase que em excesso ativa vias inflamatórias (HOTAMISLIGIL, 2017), podendo inibir a sinalização da insulina (FUCHO *et al.*, 2016). Além disso, as concentrações elevadas de AGL que levam ao acúmulo de gordura ectópica corroboram com o estresse oxidativo, favorecendo a utilização de produtos dessa oxidação lipídica, como diacilglicerol (DAG), para ativar as mesmas vias inflamatórias da ceramida (VIRTUE E VIDAL-PUIG, 2010). Ainda, com o excesso de AGL há um aumento da sinalização pela proteína ligante de ácido graxo (FABP, *Fatty Acid Binding Protein*) que somadas a uma maior ativação de organelas, como lipossomos e inflamassomas, culmina também na inflamação (Figura 6) (HEYMSFIELD, WADDEN, 2017; HOTAMISLIGIL, 2017).

A hipóxia, a endotoxemia e o excesso de AGL, possuem em comum vias de sinalização por meio de quinases que promovem a expressão gênica de proteínas pró-inflamatórias e ao mesmo tempo inibem a sinalização da insulina (YE, 2009; HOTAMISLIGIL, 2017). Dentre estas vias, destacamos a ativação das vias da proteína quinase C (PKC, *Protein kinase C*), JNK e inibidor *kappa* B quinase (IKK, *I kappa B kinase*) que culminam na ativação do fator nuclear *kappa* B (NFkB, *Nuclear factor-kappa B*), responsável pela transcrição gênica de diversas citocinas, incluindo TNF- α e IL-6, e inibição do receptor gama ativado por proliferador de peroxossomo (PPAR- γ , *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). Assim, uma vez que o PPAR- γ (fator de transcrição responsável pela expressão de proteínas envolvidas no metabolismo lipídico e na sensibilidade à insulina, tal como a adiponectina) encontra-se inibido na condição de inflamação, existe um prejuízo no metabolismo energético (lipídico e glicêmico) (YE, 2009).

Figura 6 – Via de sinalização pró-inflamatória



Fonte: Adaptado de Ye (2009), Hotamisligil (2017)

Desta forma, com a obesidade, especialmente abdominal, as vias pró-inflamatórias provavelmente estarão altamente estimuladas, resultando em concentrações elevadas de TNF- α , IL-6 e leptina e concentrações reduzidas de IL-10 e adiponectina trazendo prejuízos imunometabólicos locais e sistêmicos. Altas concentrações de TNF- α e IL-6 ativam a lipólise, com aumento de liberação de AGL, sendo que parte destes, ao cair na corrente sanguínea será direcionado para outros tecidos, incluindo o fígado (via veia portal, como citado acima) trazendo prejuízos ao metabolismo hepático e consequentemente influenciando o perfil lipídico e, portanto, o risco de doenças cardiovasculares (JENSEN, 2006; PESSAYRE, MANSOURI E FROMENTY, 2002). Além disso, como descrito anteriormente, porque o TNF- α inibe a sinalização da insulina ao mesmo tempo que suprime a expressão da adiponectina, a condição de resistência à insulina (RI) pode se tornar sistêmica devido à inflamação do tecido adiposo (HOTAMISLIGIL, 2017; JENSEN, 2006).

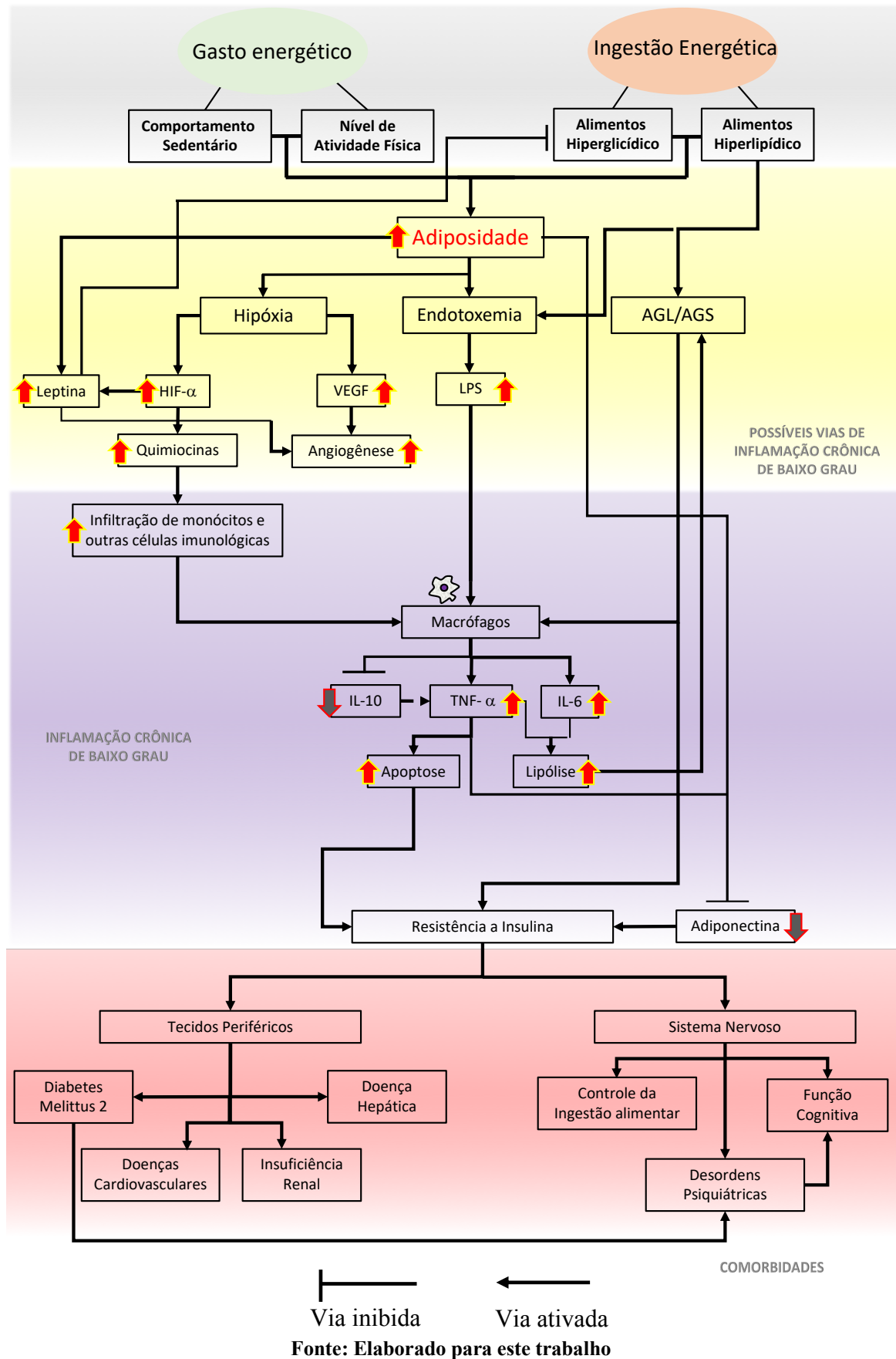
A RI é a falha na resposta à ação da insulina em tecidos que possuem funções dependentes dela. Na obesidade, a RI parece ter a função de minimizar o anabolismo do adipócito a fim de evitar maior armazenamento energético. Entretanto, esta condição estimula o pâncreas a produzir mais deste hormônio, gerando, portanto, hiperinsulinemia a longo-prazo (REILLY E SALTIEL, 2017; WILLIAMSON, MCNEILLY E SUTHERLAND, 2012). Existem diversas técnicas que tentam quantificar a magnitude da RI sistêmica, sendo a

Avaliação do Modelo de Homeostase (HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment of IR*) a técnica mais comum para avaliar a sensibilidade à insulina de corpo inteiro nos casos em que a função das células β -pancreáticas está mantida. Este índice baseia-se nas concentrações plasmáticas de insulina e glicose em jejum (WALLACE, LEVY E MATTHEWS, 2004), sendo que para a população brasileira, o estudo de Geloneze *et al.* (2006) sugere valores $> 2,71$ como ponto de corte para RI, o que é adotado também pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2017).

Diversos tecidos periféricos, como o fígado, tecido adiposo e musculoesquelético, dependem da ação da insulina para captação celular de glicose e para lipogênese, ações que encontram-se prejudicadas com a RI. Nesta condição, portanto, a hiperinsulinemia pode estar acompanhada de hiperglicemia e hiperlipidemia, aumentando o risco de desenvolver outras doenças crônicas não transmissíveis, tais como DM2, doenças cardiovasculares, insuficiência renal, doença gordurosa hepática não-alcoólica, entre outras, consideradas comorbidades da obesidade (GADDE *et al.*, 2018; HEYMSFIELD; WADDEN, 2017) (Figura 7).

Além disso, as alterações metabólicas da obesidade têm sido associadas com prejuízos na função do sistema nervoso central (SNC) que podem refletir em variáveis do comportamento, tais como os aspectos cognitivos de autocontrole, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e raciocínio, além de estar relacionado com o desenvolvimento de distúrbios psicológicos como, por exemplo, a depressão e demência (WILLIAMSON, MCNEILLY, SUTHERLAND, 2012).

Figura 7 – Condição fisiopatológica da obesidade



Em resumo, o crescimento da população obesa pode ser justificado pela sua complexidade etiológica e fisiopatológica. As alterações promovidas pela obesidade, principalmente a resposta inflamatória exerce grande impacto sobre a RI, que por sua vez é fator de risco para o desenvolvimento de diversas comorbidades. Desta forma, é de extrema importância que o indivíduo com obesidade esteja empenhado em mudar o seu comportamento a fim de preservar suas funções corporais de forma adequada. Entretanto, a aderência à mudança do estilo de vida costuma ser baixa e este fato não deve ser tratado de forma simplista. Isso porque alterações funcionais do SNC podem exercer forte impacto em alguns componentes da cognição que refletem no comportamento do indivíduo, como veremos na próxima sessão.

2.2 Função cognitiva e obesidade

O avanço da ciência tem permitido expandir o entendimento do impacto de doenças crônicas não transmissíveis sobre o indivíduo como um todo. Até algumas décadas atrás, o foco dos prejuízos da obesidade ficava em torno de doenças como DM2, dislipidemias e outras doenças cardiovasculares. Atualmente, pesquisas vêm estabelecendo relações entre a obesidade e alterações na função do SNC, tal como a cognição (O'BRIEN *et al.*, 2017; ROTGE *et al.*, 2017; SCHWARTZ *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2018; YAU *et al.*, 2012).

Estudos populacionais que avaliaram o desempenho cognitivo (FAGUNDO *et al.*, 2012; ROTGE *et al.*, 2017; SCHWARTZ *et al.*, 2013; YAU *et al.*, 2012) por exames de imagem (SCHWARTZ *et al.*, 2013; YAU *et al.*, 2012) têm evidenciado a existência do declínio da cognição em indivíduos obesos, independentemente da idade (SCHWARTZ *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2018; YAU *et al.*, 2012), sexo (YANG *et al.*, 2018), presença de doenças psicológicas (ROTGE *et al.*, 2017; SMITH *et al.*, 2011), fatores socioeconômicos e doenças cardiovasculares (SMITH *et al.*, 2011). Esses dados são preocupantes, uma vez que alterações cognitivas estão relacionadas com distúrbios alimentares, baixa aderência a diversos tipos de tratamentos, vícios (DIAMOND, 2013), prejuízos no desempenho escolar e profissional (YAU *et al.*, 2012), além de favorecer o desenvolvimento de desordens psiquiátricas, tais como alterações no humor, depressão e alguns tipos de demência, como a doença de Alzheimer (O'BRIEN *et al.*, 2017).

Compreender quais e como os componentes da função cognitiva podem se relacionar com a obesidade é uma ferramenta importante para auxiliar na prevenção e tratamento dessa condição fisiopatológica.

2.2.1 Função Cognitiva

Função cognitiva é a habilidade de processamento, integração, manipulação, estoque e recuperação de informações (SMITH *et al.*, 2011) que envolve diferentes componentes (Tabela 3) como percepção, atenção, aprendizagem, memória e função executiva (KOZIOL, BUDDING, CHIDEKEL, 2012). A interação dos aspectos da função cognitiva bem como o desempenho de cada um deles influencia o comportamento humano.

Tabela 3 – Componentes da função cognitiva

Componentes da Função Cognitiva	Definição	Referência
Percepção	É o processamento de se obter a consciência imediata do que está ocorrendo ao redor ao mesmo tempo em que organiza e incorpora estímulos a outras informações já armazenadas. Pode ocorrer através dos diversos mecanismos do sentido (visão, audição, olfato, paladar/gustativo e tato), como resultado da interação de estímulos externos ao corpo com aspectos neurológicos	Bertoldi, Ladewing e Israel (2007)
Atenção	É definida como a capacidade mental de filtrar, direcionar e selecionar informações para um processamento mais intenso, sendo uma função cognitiva importante para os processos de aprendizagem e memória	Ladewing (2017)
Aprendizagem	É a aquisição de conhecimento e a flexibilidade de adaptar processos neurais já existentes para gerar novos padrões de comportamento desejado, podendo ocorrer explicitamente, tal como em uma sala de aula, ou implicitamente através de experiências vivenciadas	Bassett e Mattar (2017)
Memória	É a capacidade de reter e recuperar informações, alterando o comportamento. Reservatório de recordações acumuladas ao longo das aprendizagens do indivíduo	Mourão Junior e Faria (2015)
Função executiva	São processos cognitivos ou operações mentais superiores, multidimensionais usados para guiar o comportamento, especialmente em situações não-rotineiras, que permitem a previsão e a ação direcionada para determinados objetivos. É também conhecido com auto-regulação.	Leung <i>et al.</i> (2015) Banich (2009) Yang <i>et al.</i> (2018) Shields, Moons e Slavich (2017)

Fonte: Elaborado para este trabalho.

Todas as funções que compõem a cognição são interdependentes, entretanto, nesta revisão nos restringiremos em discorrer sobre a memória e função executiva.

Kandel, Dudai e Mayford (2014) descrevem a memória como sendo a “cola” que mantém a nossa mente unida e conecta as informações do consciente e inconsciente, dando assim, sentido a vida. Distúrbios na memória podem afetar outras capacidades cognitivas, como

a aprendizagem, dificultando assim, o desenvolvimento de uma criança, por exemplo. Por outro lado, o enfraquecimento normal da memória pelo avanço da idade promove irritação e frustração aos idosos, além de gerar o temor pela demência. Assim, a função cognitiva tem importante papel na qualidade de vida em todos os estágios. A memória pode ser classificada a partir da duração, natureza e conteúdo de como as informações são retidas (IZQUIERDO *et al.*, 1999; KANDEL, DUDAI, MAYFOR, 2014) A Figura 8 sumariza a classificação da memória.

Em relação à duração, a memória pode ser classificada em memória ultrarrápida, de curto prazo e de longo prazo. A memória ultrarrápida, também conhecida como imediata, é a memória de trabalho, que tem a capacidade de reter informações por apenas alguns segundos ou minutos, pois é dependente da persistência da atividade elétrica de neurônios do córtex pré-frontal. A memória de curto-prazo é aquela que tem a duração de retenção de poucos segundos a algumas horas, enquanto que a memória de longo-prazo é aquela com duração superior a 24 horas (h). A memória de longo-prazo geralmente é consolidada lentamente e está relacionada com as informações que permanecerão retidas até mesmo por toda a vida (IZQUIERDO *et al.*, 1999). Quanto a natureza, memória de trabalho é considerada como uma memória transitória, pois tem a função de gerenciar eventos cognitivos momento a momento que podem estar relacionados a informações que já estão ou não armazenadas. Já a memória de curto- e longo-prazo são classificadas como memórias de armazenamento já que tem a função de preservar informações em “arquivamento” para serem utilizadas quando requeridas (IZQUIERDO *et al.*, 1999).

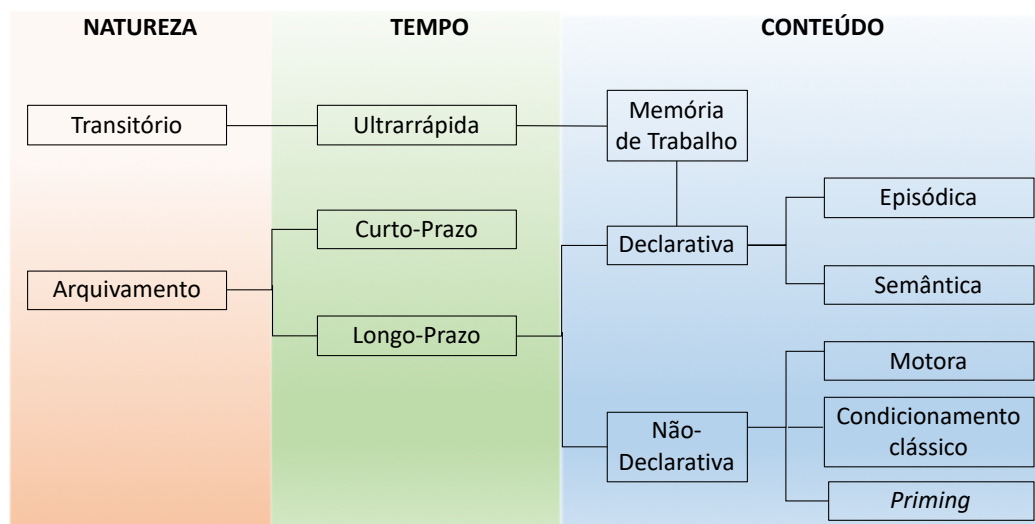
A respeito do conteúdo, a memória pode ser declarativa (ou explícita), envolvendo espaço, pessoas, eventos e objetos, sendo em grande parte está relacionada com a consciência, ou não-declarativa (ou implícita), que envolve percepção, habilidades motoras e cognitivas, não pode ser expressa verbalmente e é menos envolvida com a consciência (KANDEL, DUDAI, MAYFORD, 2014). Ambas fazem parte da memória de longo-prazo.

Ashby e O'Brien (2005) categorizam a memória declarativa em memória de trabalho, episódica e semântica. Memória de trabalho, como já citada acima, é a habilidade de manter e manipular limitadas quantidades de informações durante breves períodos de atividade cognitiva. Utilizada em processos de raciocínio e solução de problemas, é frequentemente associada com uma ampla variedade de tarefas cognitivas (ASHBY, O'BRIEN, 2005; IZQUIERDO *et al.*, 1999). A memória episódica refere-se a memórias relacionadas ao tempo, específicas da nossa história pessoal que podemos descrever com riqueza de detalhes já que a inclusão de informações pode envolver de todas as modalidades sensoriais. A memória semântica refere-se à memória de fatos não relacionados ao tempo, com um contexto pobre e

tipicamente envolve apenas uma modalidade, por exemplo a utilização de algum objeto, o significado de palavras e aprendizagem de um idioma. A área cerebral responsável por gerenciar a memória de trabalho é especificamente o córtex pré-frontal ao mesmo tempo que estão conectados com outras regiões, inclusive o sistema límbico; já as memórias episódica e semântica são controladas pelo hipocampo e pelo córtex adjacente localizados no lobo temporal medial (ASHBY, O'BRIEN, 2005; KANDEL, DUDAI, MAYFORD, 2014).

A memória não-declarativa se refere a memórias de habilidades que são aprendidas com a prática, portanto, aqui se enquadra a aprendizagem de habilidades motoras e cognitivas. A memorização de determinada habilidade depende de processos ou etapas, sendo lenta e incremental, o que requer uma prática repetitiva e a necessidade de um *feedback* a todo tempo para ajustes até se atingir o desempenho correto. Uma vez memorizada, a habilidade se torna automática, ou seja, ultrapassa o nível de consciência (ASHBY, O'BRIEN, 2005; KANDEL, DUDAI, MAYFORD, 2014). Ainda se enquadram como memória não-declarativa o condicionamento clássico (associação entre estímulos, comportamento e consequência) e *priming* (evocar memórias por meio de uma pré-ativação, ou seja, lembrar de informações por meio de uma “pista”) (MOURÃO JÚNIOR, FARIA, 2015). A memória não-declarativa é gerenciada principalmente pela amígdala, corpo estriado, cerebelo e neocórtex (ASHBY, O'BRIEN, 2005; KANDEL, DUDAI, MAYFORD, 2014).

Figura 8 – Tipos de memória



Fonte: Elaborado para este trabalho

Assim, a memória pode ser analisada por meio de diversos pontos de vista, como aqui citados e muitos outros, que auxiliam na sua compreensão. Além disso essa capacidade de

recuperar informações armazenadas é um componente fundamental nas atividades comportamentais de um indivíduo, uma vez que a memória faz parte das atividades da função executiva.

Neste âmbito, a função executiva pode ser exemplificada como a priorização e sequenciamento de informações, a inibição de comportamentos familiares ou estereotipados, criar e manter uma ideia de qual tarefa ou informação é mais relevante para os propósitos atuais, oferecer resistência a informações que distraiam ou em relação a tarefas irrelevantes, utilizar informações relevantes para apoiar a tomada de decisões, categorizar ou abstrair elementos comuns entre itens e lidar com novas informações ou situações (BANICH, 2009). Com o intuito de torná-la organizada, é comum classificá-las em três domínios principais: inibição, flexibilidade cognitiva e memória de trabalho (DIAMOND, 2013; YANG *et al.*, 2018).

A inibição, também denominada como controle inibitório ou ainda autocontrole, refere-se à habilidade de suprimir respostas automáticas e/ou impulsivas (YANG *et al.*, 2018) capaz de controlar a atenção, comportamentos, pensamentos e emoções, anulando uma forte predisposição interna ou atração externa para executar uma resposta mais apropriada ou necessária (DIAMOND, 2013). A flexibilidade cognitiva é a habilidade de mudar a atenção em resposta a mudanças de foco ou regras, quando apropriado (YANG *et al.*, 2018), isto é, capacidade para ser flexível suficientemente para ajustar à mudanças de prioridade diante de uma oportunidade inesperada, ser flexível para mudar opiniões ou situações semelhantes (DIAMOND, 2013). A memória de trabalho também se enquadra como função executiva, pois possui a habilidade de monitorar a relevância dos estímulos recebidos e relacionar com informações contidas na memória, conforme necessárias (YANG *et al.*, 2018). A função executiva dá suporte para o raciocínio, criatividade, recombinações de diversos elementos do pensamento, permite o planejamento e tomada de decisões (DIAMOND, 2013).

A relação da memória de trabalho e controle inibitório é uma via de mão dupla, ou seja, estão interligados. Por exemplo, para um indivíduo se manter concentrado em determinada situação que exige mais esforço mental, é necessário inibir qualquer outro estímulo para evitar o desvio de foco, neste caso, o controle inibitório dá suporte para que determinada tarefa que utiliza memórias seja executada. Situação em que é necessário evitar atitudes automáticas ou emitir respostas padrão, a memória de trabalho dará o suporte ao controle inibitório, por meio da concentração em informações que devem guiar o comportamento, diminuindo, assim, a chance de erros. A flexibilidade cognitiva é construída sobre os outros dois domínios. Isso fica claro numa situação na qual precisamos mudar de perspectiva (DIAMOND, 2013), por exemplo, para mudar determinado hábito, é necessário ativar o controle inibitório para

“bloquear” ações rotineiras ao mesmo tempo em que a memória de trabalho é acionada para utilizar informação prévia a fim de reforçar a atenção para se implantar o novo padrão. Portanto, os três domínios, apesar de classificados distintamente, funcionam de forma conjunta. Dessa forma, prejuízos no controle inibitório podem levar a desordens no comportamento, como a hiperfagia relacionada à fome hedônica. Esta impulsividade pelo alimento palatável pode ser um resultado de falhas na memória de trabalho e pobre flexibilidade cognitiva que contribuem para o desenvolvimento da obesidade (LAVAGNINO *et al.*, 20016).

Além destes três domínios principais, a tomada de decisão, fluência verbal e planejamento compõem a função executiva (YANG *et al.*, 2018). A tomada de decisão é definida como processo cognitivo e/ou emocional que ocorre sempre que um indivíduo deve escolher entre várias possibilidades baseada em objetivos e valores pessoais (ROTGE *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2018). A fluência verbal é a habilidade de gerar o máximo de palavras possíveis de uma categoria semântica em determinado tempo (YANG *et al.*, 2018). O planejamento consiste em formulação, avaliação e seleção de uma sequência de pensamentos e ações para atingir um objetivo (YANG *et al.*, 2018). Todas as habilidades citadas (e muitas outras) compõem a função executiva que por sua vez faz parte da função cognitiva.

Como visto, a função cognitiva é multidimensional e abrange diversos componentes. Assim, sua avaliação geralmente consiste na aplicação de diferentes “tarefas” ou testes, já que exames de imagens costumam ser dispendiosos. A escala de Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS, *Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition*), apesar de ser um dos instrumentos mais conhecidos para medida da inteligência geral, a sua bateria de testes permite uma avaliação minuciosa da função cognitiva, desde a memória de longo-prazo (subteste “Informações”) e função executiva (subteste: Spam de dígitos). Seu protocolo pode ser aplicado em indivíduos entre 16-89 anos, inclusive testados em população brasileira, porém, pela sua característica minuciosa, é um teste longo, com duração média de 90 minutos (min) (LOPES *et al.*, 2012; WECHSLER, 1999). O teste Stroop, por sua vez, é mais específico para avaliar a função executiva, pois mede o controle inibitório, impulsividade, flexibilidade e atenção e, portanto, permite a avaliação de processos cognitivos controlados e automáticos (QIU *et al.*, 2006).

Comprometimentos nos processos cognitivos, podem impactar diversos aspectos da vida de um indivíduo. A Tabela 4, adaptada de Diamond (2013), exemplifica quando há prejuízos na função executiva.

Tabela 4 – Relação da função executiva nos diferentes aspectos da vida

Aspectos da vida	Relação da função executiva
Saúde Mental	A função executiva encontra-se prejudicada em muitas doenças mentais, tais como: vícios, déficit de atenção e hiperatividade, depressão, transtorno obsessivo compulsivo e esquizofrenia
Saúde física	Déficit na função executiva está associada à obesidade, hiperfagia, abuso de substâncias e baixa aderência à tratamentos
Qualidade de vida	Pessoas com uma melhor função executiva desfrutam de uma melhor qualidade de vida
Sucesso profissional	Déficit na função executiva pode levar à baixa produtividade e maior dificuldade de encontrar e permanecer em um emprego
Saúde Pública	Déficit na função executiva pode levar a problemas sociais, incluindo crimes, comportamentos imprudentes, violências e comportamentos explosivos

Fonte: Adaptado de Diamond (2013)

A função executiva é a variável cognitiva que encontra-se mais comprometida em indivíduos obesos (SMITH *et al.*, 2011; YANG *et al.*, 2018) com uma redução do desempenho destas habilidades e conseqüentemente, impactando o comportamento do indivíduo obeso. Assim, é necessário entender essa relação entre a condição fisiopatológica da obesidade e o desempenho cognitivo.

2.2.2 Função cognitiva na obesidade

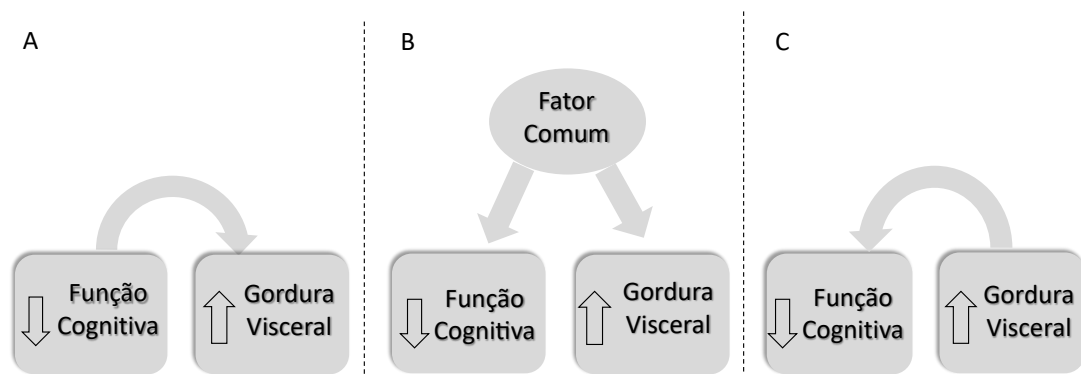
No passado, cientistas acreditavam que a adiposidade *per se* não contribuía diretamente para prejuízos da função cognitiva, mas indiretamente por meio das alterações cardiovasculares que então impactariam a cognição (SMITH *et al.* 2011). Atualmente, diversos estudos (O'BRIEN, *et al.*, 2017; SMITH *et al.*, 2011; SCHWARTZ *et al.* 2013; YANG *et al.*, 2018; YAU *et al.*, 2012) vêm confirmando uma relação direta entre a obesidade e prejuízos da função cognitiva.

Smith *et al.* (2011), após levantamento bibliográfico que abrangeu estudos com crianças, adolescentes e adultos, constataram que desde a infância e adolescência, indivíduos obesos já apresentavam déficit cognitivo em relação às crianças com IMC normal, sendo que esta mesma relação permanece na idade adulta. Ainda, Smith *et al.* (2011) destacam que, embora indivíduos obesos apresentem menor aptidão motora, desenvolvimento na linguagem e na memória, a função executiva parece ser o componente mais afetado. Na recente meta-análise de Yang *et al.* (2018) verificou-se que em todas as funções executivas (inibição, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, tomada de decisão e planejamento) avaliadas em indivíduos

obesos humanos apresentaram um desempenho prejudicado quando comparados com pares eutróficos. Entretanto, as causas desta associação ainda permanecem incertas.

Na presente revisão, procuramos elucidar a associação por meio de três perspectivas: preexistência de déficit cognitivo como fator de risco para o desenvolvimento da obesidade; fatores incomuns (genética e ingestão de dieta hiperlipídica) que influenciam simultaneamente o acúmulo de gordura visceral e desempenho cognitivo; e a condição fisiopatológica da obesidade como preditora de prejuízos à cognição (Figura 9).

Figura 9 – Possíveis relações entre obesidade e déficit cognitivo



Fonte: Elaborado para este trabalho

Estudos longitudinais verificaram que melhores desempenhos cognitivos, principalmente de função executiva, ajustados por fatores socioeconômicos e IMC materno, estavam relacionados com baixa chance de desenvolver a obesidade desde a infância (GUXENS *et al.*, 2009, OSIKA, MONTGOMERY, 2008) até a idade adulta (OSIKA, MONTGOMERY, 2008). Este fato pode ser porque o funcionamento do córtex pré-frontal influencia a habilidade de controle energético e os impulsos de ingestão alimentar junto com o sistema hipotalâmico e límbico (GUXENS *et al.*, 2009, VAINIK *et al.*, 2013). Assim, segundo a primeira perspectiva (Figura 9A), indivíduos podem se tornar obesos devido a uma limitação destas funções neurológicas preexistentes. Esta limitação pode ser resultado de diversos fatores, como é mostrado na Figura 10.

Figura 10 – Fatores de risco para déficit cognitivo

Fonte: Adaptado de estudos de Braun (2017); Khanam e Nghiem (2016); Smith *et al.* (2011); Vaivada, Gaffey e Bhutta, (2017)

Uma segunda perspectiva sugere a existência de um fator comum que leva ao aumento da gordura visceral simultaneamente ao prejuízo do desempenho cognitivo (Figura 9B). Smith *et al.* (2011) cita que ambas as condições podem partilhar das mesmas variantes genéticas comuns, por exemplo no gene FTO, que é relacionado com o desenvolvimento da obesidade e parece estar envolvido também com menor tamanho cerebral. Além disso, o consumo excessivo de lipídios pode levar tanto a um déficit cognitivo agudo ao mesmo tempo que, o seu acúmulo no tecido adiposo e em outros tecidos corporais, pode acarretar em déficit cognitivo crônico (SMITH *et al.*, 2011; HOTAMISLIGIL, 2017). Edwards *et al.* (2011), verificaram que uma dieta hiperlipídica durante sete dias reduziu o tempo de reação e o poder de atenção de homens eutróficos sedentários. Isso porque estudos com animais confirmam que AGL circulante pode atravessar a barreira hematoencefálica (BBB, *blood-brain barrier*) e desencadear ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias, tais como ocorrem em outros tecidos (já mencionados na seção 2.1.3 desta revisão de literatura), corroborando para inflamação do microambiente neural, também chamado de neuroinflamação (MORRIS *et al.*, 2014).

A terceira perspectiva (Figura 9C) considera que a condição fisiopatológica da obesidade é um forte fator no desenvolvimento do déficit cognitivo (SMITH *et al.*, 2011, SHIELDS, MOONS, SLAVICH, 2017). Schwartz *et al.* (2013), utilizando uma amostra de 983 adolescentes (IMC médio de 21,79 kg/m² para meninos e 21,91 kg/m² para meninas), realizaram uma análise transversal envolvendo avaliação cognitiva e ressonância magnética do abdômen, e concluíram que a gordura visceral contribuiu negativamente à função executiva desses jovens. Outro estudo, conduzido por Yau *et al.* (2012), comparou adolescentes com e sem síndrome metabólica e verificaram que os de condição patológica apresentaram pior desempenho acadêmico, intelectual e menor atenção, além de possuírem volume hipocampal reduzido e maior quantidade de líquido cerebroespinal. Estes e outros estudos mostram que os desajustes imunometabólicos podem comprometer função cognitiva (YAU *et al.*, 2012; SCHWARTZ *et al.*, 2013; O'BRIEN *et al.*, 2017).

Embora por muito tempo o SNC foi considerado resistente à ação da insulina, uma vez que a captação de glicose pelos neurônios e células de suporte (glia e endoteliais) não dependem da ação deste hormônio, atualmente reconhece-se a sua importância no SNC. Estudos de administração de insulina intravenosa e intranasal, verificaram o seu papel como um peptídeo neuroregulador (GRAY, MEIJER, BARRET, 2014) em diversas regiões do cérebro tais como o hipotálamo, que regula vias anorexígenas (KULLMAN *et al.*, 2016), o hipocampo, com a função de mediar a consolidação da memória (KULLMAN *et al.*, 2016) e o córtex frontal, com a função de auxiliar no comportamento alimentar (KULLMAN *et al.*, 2016). Entretanto, indivíduos obesos parecem ter menores concentrações de insulina no SNC, uma vez que é encontrado maiores valores séricos do que no líquido cérebro-espinal. Essa diferença de concentração está relacionada a uma RI já existente na BBB, diminuindo a sua passagem para o SNC. Assim, menores concentrações de insulina somadas à resistência à sua ação (devido à neuroinflamação) prejudicam veementemente a funcionalidade do cérebro, incluindo as funções cognitivas (KULLMAN *et al.*, 2016; O'BRIEN *et al.*, 2017).

Além da insulina, glicocorticóides, em humanos representado principalmente pelo cortisol, também possui importantes efeitos na função do cérebro. Aumento das reservas de gordura abdominal parece estar associado com maior responsividade do eixo hipotálamo-pituitária e adrenal (HPA) (INCOLLINGO RODRIGUES *et al.*, 2015; URWYLER *et al.*, 2017). Devido a sua característica lipofílica, é capaz de atravessar facilmente a BBB bem como a membrana celular e, então, se ligar a receptores intracelulares específicos no cérebro. Dentre os tipos de receptores, destacamos o receptor glicocorticoide (GR, *glucocorticoid receptor*) que possui menor afinidade com o cortisol e, portanto, geralmente é ativado quando o cortisol

encontra-se em concentrações mais elevadas, como no caso da obesidade, podendo prejudicar a função do córtex pré-frontal, impactando a função executiva. No hipocampo, a ativação do GR pelo cortisol parece suprimir a potencialização de longo-prazo (LTP, *long-term potentiation*), um importante mecanismo para a consolidação da memória, prejudicando a memória episódica (OUANES, POPP, 2019).

Além dos glicocorticóides e alterações nas concentrações de insulina e à sua ação, AGS e LPS advindos de uma dieta hiperlipídica e maior permeabilidade da BBB (como consequência de inflamação crônica de baixo grau presente na obesidade e que permite maior passagem de citocinas) contribuem à neuroinflamação. A neuroinflamação parece ser um fator desencadeante de diversas alterações do SNC, que devido ao excesso de citocinas pró-inflamatórias compromete os circuitos de feedback neurais relacionados ao balanço energético, ao eixo HPA, além de desencadear processos de neurodegeneração (O'BRIEN *et al.*, 2017; OUANES, POPP, 2019).

Assim, a fisiopatologia da obesidade tem sido relacionada com a redução das funções e estruturas cerebrais, incluindo o córtex cerebral e o hipocampo isso porque os desajustes imunometabólicos podem estar relacionados com a inibição de processos relacionados a neuroplasticidade, neurogênese e crescimento neuronal (O'BRIEN *et al.*, 2017; OUANES, POPP, 2019). Neste contexto, o fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF, *brain derived-neurotrophic factor*) é uma proteína que vem se destacando na saúde neuronal, abrangendo tanto a função cognitiva como os aspectos do metabolismo energético. Assim, no próximo tópico faremos uma breve exposição sobre esta proteína e a sua relação com a fisiopatologia da obesidade.

2.3 Fator neurotrófico derivado do cérebro

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma proteína com função pleiotrópica que vem sendo estudada devido a sua capacidade de manutenção da função neuronal (MAROSI, MATTSON, 2014), na cognição (KAUR *et al.*, 2016), no humor (MAROSI, MATTSON, 2014), no sistema cardiovascular (KAESS *et al.*, 2015) e metabolismo energético (XU, XIE, 2016). O BDNF é amplamente expresso no cérebro e pela sua capacidade de atravessar a BBB, as suas concentrações na circulação sanguínea correlacionam-se com as concentrações no SNC (KRABBE *et al.*, 2007; KLEIN *et al.*, 2011; PAPATHANASSOGLU, MILTIADOUS, KARANIKOLA, *et al.*, 2015), embora possa haver uma pequena contribuição

de células não-neuronais como miócitos, adipócitos e linfócitos que também são capazes de sintetizar esta neurotrofina (PAPATHANASSOGLU, MILTIADOUS, KARANIKOLA, *et al.*, 2015).

As primeiras pesquisas sobre o BDNF surgiram em 1978, quando um grupo de pesquisadores conduzido por Yves-Alain Barde e Hans Thoenen identificaram um fator produzido por células gliais que fornecia suporte para sobrevivência de neurônios sensoriais. Em 1980, o mesmo grupo demonstrou que cérebros de mamíferos também possuíam um fator similar de sobrevivência, quando em 1982, Barde *et al.* conseguiram extrair 2 μ g deste novo fator a partir de 3kg de cérebro de porco, o qual chamaram de fator neurotrófico (BARDE, EDGAR, THOENEN, 1982). Desde então, diversos experimentos começaram a ser realizados com o fator neurotrófico derivado de cérebro - BDNF, confirmando a sua capacidade de proporcionar a neurogênese, remodelamento sináptico e axonal, diferenciação neuronal e neuroregeneração (LINDSAY, THOENEN, BARDE, 1985; DAVIES, THOENEN, BARDE, 1986; KALCHEIM *et al.*, 1987).

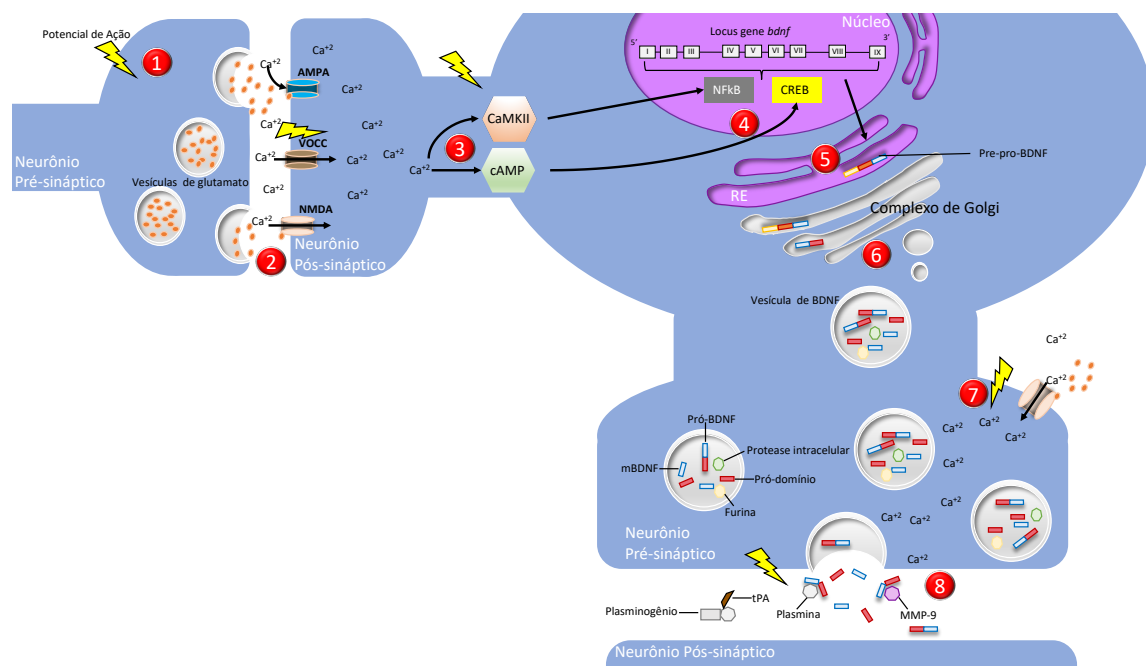
O BDNF é um membro da família das neurotrofinas dos fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento do nervo (NGF; *nerve growth factor*), neurotrofina-3 (NT-3), NT4, encontrados em mamíferos e, em humanos, é amplamente presente no hipocampo, amígdala, córtex cerebral e hipotálamo, sendo localizado no cromossomo 11p13 e expresso de um único locus composto por 11 exons e nove regiões promotoras (PRUUNSILD *et al.*, 2007). Estudos com roedores têm contribuído na compreensão dos mecanismos desde a síntese à função desta neurotrofina. A sua transcrição é estreitamente regulada por atividade neural e é iniciada por meio da ativação dos receptores ácido propiônico α -amino-3 hidroxil-5-metil-4isoxazole (AMPA) e N-metil-D-aspartato (NMDA), via glutamato liberado por neurônios pré-sinápticos. Estes receptores permitem a entrada de sódio e cálcio respectivamente. O cálcio se ligará a proteína quinase dependente de calmodulina II (CaMKII; *Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II*) que, por sua vez, ativará os fatores de transcrição das proteínas ligantes ao elemento em resposta ao cAMP (CREB, *cAMP response element-binding protein*) e NF-kB induzindo a transcrição do gene *bdnf* que será traduzido no retículo endoplasmático (MAROSI, MATTSON, 2014) (Figura 11).

No retículo endoplasmático (RE), o BDNF é sintetizado como uma pré-pró neurotrofina e no complexo de Golgi é estocada em vesículas como uma pro-neurotrofina, também chamada de proBDNF ($\cong$ 32kDa). O proBDNF poderá sofrer a ação de proteases intracelulares dentro da própria vesícula, sob a ação da furina (uma endopeptidase), e extracelulares, sob a ação de metaloproteinases (MMP), especialmente a MMP-9, e da

plasmina, um produto dependente da clivagem do plasminogênio pelo ativador do plasminogênio tecidual (tPA, *tissue plasminogen activator*), considerada como uma etapa crítica na conversão do proBDNF em BDNF maduro (mBDNF). Uma vez clivado, o proBDNF dá origem a outras duas isoformas: pro-domínio ($\cong 28\text{kDa}$) e o BDNF maduro (mBDNF; $\cong 14\text{kDa}$) (FOLTRAN, DIAZ, 2016; RIFFAULT *et al.*, 2014) (Figura 11). Essa etapa parece essencial para a fase tardia da LTP (BLUM, KONNERTH, 2005).

A liberação das isoformas de BDNF é dependente da ativação dos canais de Na^+ (despolarização), especialmente de alta frequência ($\cong 100\text{ Hz}$), com subsequente influxo de Ca^{2+} pelos canais dependentes por voltagem (VDCC, *voltage-dependent Ca^{2+} channels*) e receptores NMDA e AMPA ou da própria liberação de Ca^{2+} intracelular estocado (BLUM, KONNERTH, 2005) (Figura 11).

Figura 11 – Expressão, síntese e liberação de isoformas de BDNF

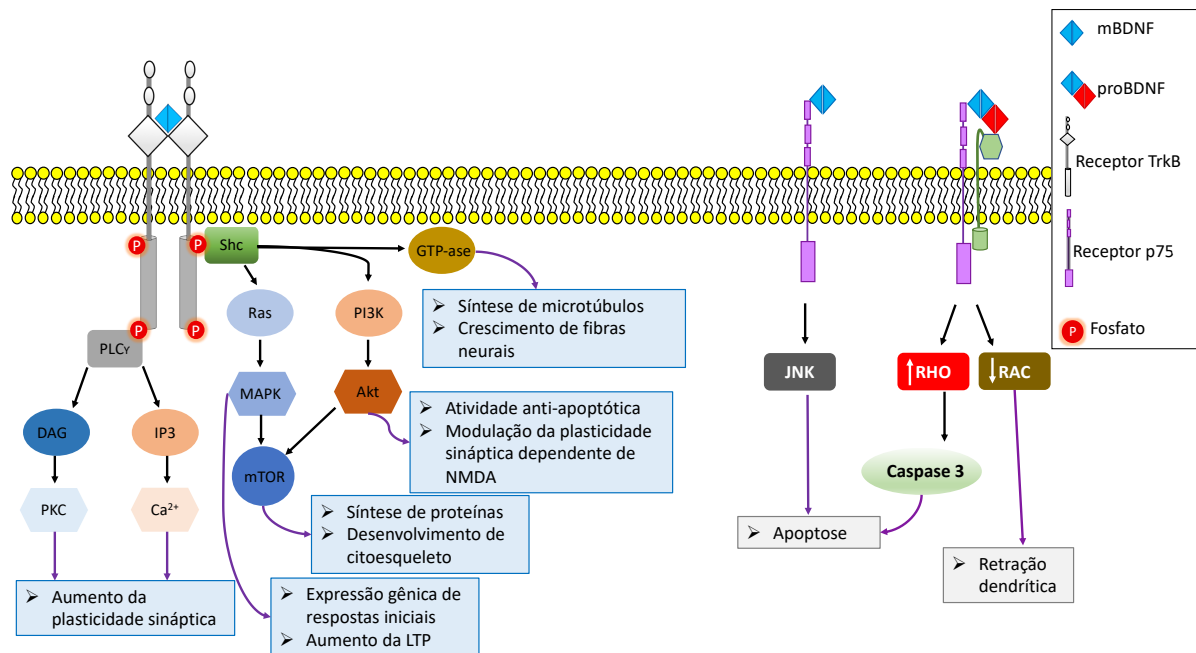


Fonte: adaptado de Chao (2003); Blum e Konnerth (2005); Marosi e Mattson, 2014; Foltran e Diaz (2016); Kowianski *et al* (2017). (1) Despolarização do neurônio pré-sináptico, estimulando a liberação de glutamato; (2) glutamato se liga aos receptores AMPA e NMDA, e a despolarização do neurônio pós-sináptico ativa os VDCC, permitindo a entrada de Ca^{2+} ; (3) Ca^{2+} acumula dentro da célula e ativa vias da CaMKII e do cAMP; (4) CaMKII e do cAMP ativam os fatores de transcrição CREB e NFκB para a expressão gênica de gene *bdnf*; (5) no RE ocorre a síntese do BDNF, estando na forma de uma pré-pró-neurotrofina; (6) pré-pró-neurotrofina passa para o Complexo de Golgi onde é transformada em proBDNF e é estocada em vesículas. Nestas vesículas, a pró-neurotrofina pode ser clivada ou não por meio de proteases e a furina; (7) por meio da despolarização celular, as vesículas contendo BDNF se deslocam à fenda sináptica e liberam as diferentes isoformas desta neurotrofinas (8) na fenda, o proBDNF pode ser clivado por MMP e plasmina liberando mBDNF – a clivagem por meio da plasmina, depende da ação da tPA sobre o plasminogênio.

Todas as isoformas são ativas no organismo humano, porém parecem apresentar respostas antagônicas pela ativação de duas diferentes classes de receptores localizados na membrana plasmática. As respostas à ação do mBDNF já são bem estabelecidas, ao se ligar no receptor inicia-se a dimerização de quinases B relacionado à tropomiosina (TrkB, *tropomyosin receptor kinase B*) seguida da autofosforilação dos resíduos de tirosina no domínio quinase intracelular. Dentro de segundos a minutos a fosforilação da tirosina é seguida pela ativação de diversas cascatas de sinalização, como as fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K; *Phosphoinositide 3-kinases*), proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK; *Mitogen-activated protein kinases*) e a ativação das vias de sinalização de fosforilase gama C (PLC- γ ; *Phospholipase C, gamma*) que estão relacionadas com a sobrevivência, crescimento dendrítico e plasticidade das células do sistema nervoso (CHAO, 2003; BLUM, KONNERTH, 2005; MAROSI, MATTSON, 2014). O mBDNF aumenta a liberação de neurotransmissores e prolonga a abertura dos canais iônicos, tornando a transmissão sináptica mais eficaz, o que favorece a LTP, por exemplo (BLUM, KONNERTH, 2005).

A importância funcional da região “pro” do BDNF foi demonstrada com a descoberta do polimorfismo de um único nucleotídeo, no qual há substituição da valina (Val) 66 pela metionina (Met), conhecido como Val66Met. Este polimorfismo está relacionado com distúrbios alimentares associadas à função executiva (GRATACOS *et al.*, 2007), déficit de memórias e função hipocampal anormal em humanos. Na esfera celular, a substituição Val/Met afeta o tráfego intracelular do BDNF para as sinapses e atenua a liberação de BDNF dependente da atividade regulada, sem afetar sua secreção constitutiva (BLUM, KONNERTH, 2005). O conhecimento sobre as possíveis funções do proBDNF ainda é escasso, limitando o entendimento destas vias. Sabe-se que o proBDNF, ao se ligar no seu receptor (receptor de neurotrofina p75) relacionado à sortilina, desencadeia processos de apoptose dos neurônios, encurtamento dos axônios e regula negativamente a densidade hipocampal e da medula espinal (LUO *et al.*, 2016), sendo que em determinadas condições poderá, a longo-prazo, levar à neurodegeneração. A Figura 12 traz o esboço da ativação de vias de sinalização de mBDNF e proBDNF.

Figura 12 – Vias de ativação das isoformas mBDNF e pró-BDNF



Fonte: adaptado de Chao (2003); Blum e Konnerth (2005); Foltran e Diaz (2016); Kowianski *et al* (2017). PLC- γ -fosforilase gama C; DAG – diacilglicerol, IP3 – trifosfato 1,4,5 inositol (*Inositol 1,4,5-trisphosphate*), PKC – *protein kinase C*; Shc – *adaptor protein families Src homology and Collagen*; Ras – ; MAPK - *Mitogen-activated protein kinases*; mTOR - *mammalian target of rapamycin*; PI3K - *fosfatidilinositol-3 kinase*; AKT – *protein kinase B*; GTP-ase - *hydrolyze guanosine triphosphate enzymes*; JNK - *c-Jun amino terminal kinase*; RHO - *Ras homologous*; RAC - *subfamily of the Rho*.

Estudos evidenciam baixas concentrações de BDNF em indivíduos obesos (KRABBE *et al.*, 2007; LEE *et al.*, 2014). Kaur *et al.* (2016) sugerem que quanto maior a adiposidade central menor a concentração de BDNF e menor função executiva de adultos de meia idade. Estudos com humanos têm verificado que, além dos polimorfismos do gene *bdnf*, tal como o Val66Met (TAKEUCHI *et al.*, 2011), um pior desempenho da função executiva e menor espessura do córtex frontal (MARQUÉS-ITURRIA *et al.*, 2013) poderiam estar associados à alterações das concentrações de BDNF na obesidade, o que reforça indícios de uma interação entre a condição fisiopatológica da obesidade, cognição e BDNF. Entretanto, são necessários mais estudos para auxiliar na compreensão de como ocorre esta interação.

2.3.2 BDNF e obesidade

Existem algumas evidências de que os desajustes imunometabólicos ocasionados pela hipertrofia do tecido adiposo poderiam afetar as concentrações de BDNF.

Estudos em humanos têm mostrado uma associação entre as concentrações de cortisol e BDNF (BEGLIUOMINI *et al.*, 2008; CAETTANO *et al.*, 2016; PLUCHINO *et al.*, 2009). Entretanto, são em estudos com animais que tal relação mostra-se mais elucidada. Segundo Suri e Vaidya (2013), os glicocorticoides, quando cronicamente elevados (acima de 10 dias) e, portanto, com maior ativação de GR, parecem atuar em múltiplos níveis na regulação do BDNF, que vai desde o controle transcricional até a sinalização pós-sináptica. No nível transcricional, os glicocorticoides podem ativar os elementos de resposta ao glicocorticoide (GRE, *glucocorticoid response elements*) que por sua vez interferem na atividade transcricional do CREB. Os glicocorticoides também podem interferir nas atividades da furina, tPA e MMP, podendo alterar a taxa de clivagem do pró-BDNF e consequentemente na disponibilidade de mBDNF. Além disso, os glicocorticoides podem influenciar o tráfego das vesículas contendo as isoformas de BDNF dos dendritos até os terminais do axônio, prejudicando a sua liberação na fenda sináptica. Por fim, os glicocorticoides podem inibir a sinalização do mBDNF/TrkB prejudicando a ativação da via MAPK, PLC- γ e PI3K, o que pode alterar as funções neuronais. Estudos envolvendo glicocorticoides e pró-BDNF ainda são limitados (SURI, VAIDYA, 2013).

Em relação à inflamação, o envolvimento das neurotrofinas parece ser complexo. Primeiro, o BDNF parece atuar na maturação e na sobrevivência de linfócitos T, especialmente em condições de estresse (KERSCHENSTEINER *et al.*, 1999; PAPATHANASSOGLU, MILTIADOUS, KARANIKOLA, 2015). Os linfócitos T são as principais células do sistema imunológico adaptativo pois possuem papel-chave no controle imunológico na defesa contra patógenos (CILDIR, AKINCILAR, TERGAONKAR, 2013; APOSTOLOPOULOS *et al.*, 2016). Após serem geradas, as pré-células T migram para o timo, onde são selecionadas e maturadas. Essa maturação ocorre em etapas, nas quais haverá a diferenciação para diversos subtipos de linfócitos T. Os subtipos são distinguidos por CD, sendo os mais comuns os linfócitos T auxiliares ou *Helper* (Th) que possuem co-receptor CD4⁺ e os linfócitos T citotóxicos com co-receptores CD8⁺ (MESQUITA JUNIOR *et al.*, 2010).

Os linfócitos CD4⁺ ou Th reconhecem antígenos peptídicos por meio de seus receptores (TCR; *T-cell receptor*) via o complexo de histocompatibilidade, também chamado de complexo MHC (*Major histocompatibility complex*) do tipo II e podem ser diferenciados em distintos Th, tais como Th1, Th2, Th17 e T reguladoras (Treg). Em geral, Th1 e Th17 medeiam respostas pró-inflamatórias enquanto que o Th2 e Treg respostas anti-inflamatórias (APOSTOLOPOULOS *et al.*, 2016). Os linfócitos CD8⁺ ou T citotóxicos reconhecem antígenos peptídicos via MHC I, que são expressos em praticamente todos os tipos de células. Quando ativados, os linfócitos CD8⁺ se proliferam e produzem citocinas pró-inflamatórias,

além de mediar a eliminação de qualquer célula “contaminada” por citotoxicidade, especialmente por meio da indução da citólise (via perforina e granzimas) (APOSTOLOPOULOS *et al.*, 2016; MESQUITA JUNIOR *et al.*, 2010).

No tecido adiposo inflamado, especialmente no visceral, parece haver maior participação e quantidade de linfócitos CD8⁺ e Th1 em relação aos Th2 e Treg (CILDIR, AKINCILAR, TERGAONKAR, 2013; NISHIMURA *et al.*, 2009), já que são grandes produtores de interferon-gama (IFN- γ), uma potente citocina pró-inflamatória que está relacionada com a iniciação e manutenção de respostas inflamatórias, RI e polarização de macrófagos para fenótipo M1 (inflamatório). Além disso, as populações de linfócitos T de caráter anti-inflamatório parecem estar relacionadas proporcionalmente com o IMC (CHATZIGEORGIOU *et al.*, 2012; NISHIMURA *et al.*, 2009). Estudos realizados a partir da contagem de leucócitos em indivíduos obesos reforçam que existe aumento de linfócitos T circulantes que estão relacionados com a síndrome metabólica e IMC (FURUNCUOGLU *et al.*, 2016; WOMACK *et al.*, 2007; YOSHIMURA *et al.*, 2015). Assim, mais estudos são necessários para compreender a função do sistema imunológico adaptativo na condição da obesidade.

Kerschensteiner *et al.* (1999) mostraram relação bidirecional entre sistema imunológico e sistema nervoso, ao verificarem que células imunológicas (linfócitos CD4⁺, CD8⁺, células B e monócitos) são capazes de produzir BDNF e que o sobrenadante destas células, após ser transferido para outro meio de cultura, foi capaz de dar suporte na sobrevivência de neurônios sensitivos. Entretanto, estes mesmos autores sugeriram que apenas células nervosas seriam ativadas pelo BDNF devido ao subtipo de receptor TrkB (gp145TrkB), enquanto que outras células, como as imunológicas, portariam o subtipo de receptor TrkB truncado (gp195), que não é capaz de ativar sinalização intracelular, mas possui a capacidade de produzir esta proteína. Em 2003, Bayas *et al.* (2003) testaram esta hipótese, demonstrando que o estímulo de células mononucleares do sangue periférico (PBMC; *peripheral blood mononuclear cell*) por BDNF recombinante foi capaz de aumentar a expressão de mRNA (RNA mensageiro) de IL-4 e IFN- γ , entre outras citocinas, mostrando que células imunológicas também podem sofrer influência do BDNF.

Segundo, a inflamação, pode induzir a produção de BDNF pelos neurônios, células imunológicas e outros órgãos, aumentando, assim, as concentrações de BDNF no sangue. Estudo realizado por Huang *et al.* (2014) verificou em jovens obesos, que as PBMCs tratadas com LPS produzem maiores concentrações de BDNF, sugerindo que na condição pró-inflamatória, células imunológicas, via aumento de IL-6, são estimuladas a produzir

neurotrofinas a fim de minimizar danos neuronais associados à obesidade, como por exemplo déficit cognitivo. Além disso, um estudo com camundongos realizado por Luo *et al.*, (2016), mostrou que em condições de inflamação, a conversão do proBDNF em mBDNF parece ser inibida e maiores concentrações de proBDNF estimulam a infiltração de células imunológicas culminando no aumento de citocinas pró-inflamatórias. Entretanto, estes mecanismos ainda precisam ser elucidados e também averiguados se ocorre em humanos, além de avaliar se na condição de inflamação crônica de baixo grau segue o mesmo padrão. Assim, mais estudos são necessários para compreender a relação das diferentes isoformas de BDNF e as respostas imunometabólicas na condição da obesidade.

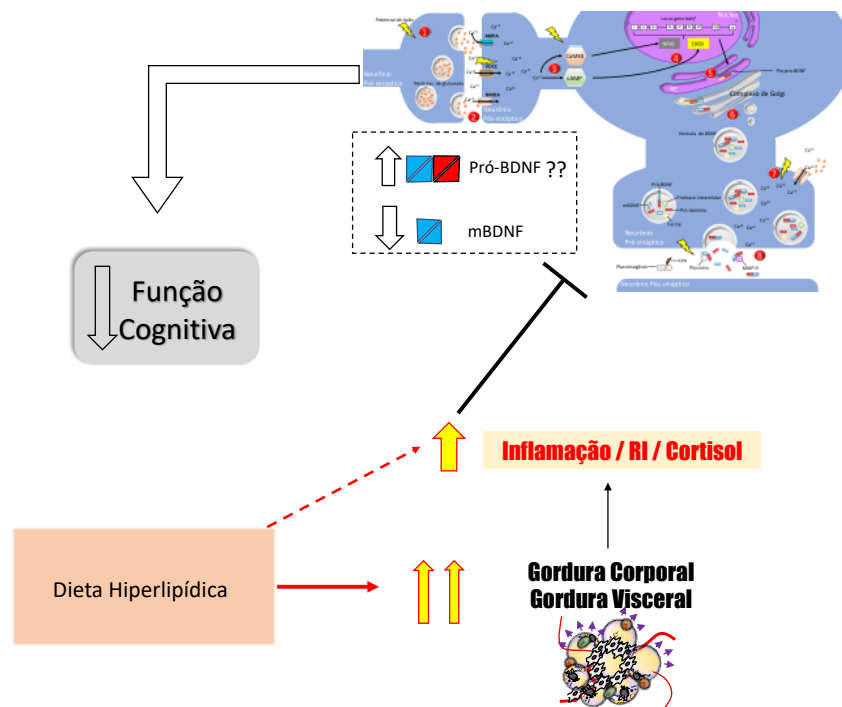
Terceiro, o BDNF exerce efeito anti-inflamatório na neuroinflamação, uma vez que a administração intranasal e intracerebral em ratos aumentou as concentrações de IL-10 e diminuiu TNF- α (PAPATHANASSOGLU, MILTIADOUS, KARANIKOLA, 2015). Entretanto, estudos que avaliam o efeito anti-inflamatório do BDNF e suas isoformas em humanos são escassos.

Em relação ao metabolismo energético, diversos estudos têm apontado uma relação entre concentrações de BDNF e sensibilidade à insulina (DUAN *et al.*, 2003; KRABBE *et al.*, 2007; MOTAMEDI, KARIMI, JAFARI, 2017; VAN DER HEIDE, RAMAKERS, SMIDT, 2006). Este fato decorre da ação do BDNF estimular a captação de glicose e biogênese mitocondrial, contribuindo para homeostase celular, principalmente no SNC (DAMIRCHI *et al.*, 2014; MAROSI, MATTSON, 2014). Atualmente, é relatada correlação inversa entre as concentrações de BDNF e glicemia de jejum, obesidade e concentrações sanguíneas de TAG; por outro lado, verifica-se correlação positiva com as concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL-c; *high-density lipoprotein*) (DAMIRCHI *et al.*, 2014). No ambiente celular, o BDNF aumenta a produção de ATP (adenosina trifosfato) neuronal em algumas vias: estimulando a expressão do transportador de Glicose (GLUT; *Glucose transporter*)-3, via influxo de Ca^{+2} e ativação da calmodulina, regulando a transcrição do coativador 1 α do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxisomo (PGC-1 α , *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α*) consequentemente aumentando o número de mitocôndrias (MAROSI, MATTSON, 2014). Além de inibir o comportamento alimentar (supressão do apetite), o BDNF também influencia o metabolismo de diversos órgãos periféricos, como por exemplo, o músculo esquelético e direciona para melhora da sensibilidade à insulina (MAROSI, MATTSON, 2014).

Assim, é possível especular que frente o quadro de inflamação crônica de baixo grau as vias de sinalização do BDNF associadas a regulação do metabolismo energético podem

estar prejudicadas. Portanto, alterações nas concentrações de BDNF parecem favorecer prejuízos imunometabólicos que podem impactar a saúde neuronal/cognitiva de indivíduos obesos (Figura 13). Além disso, é importante ressaltar que a maioria dos estudos com BDNF não discrimina as isoformas, sendo que aqueles envolvendo proBDNF são escassos.

Figura 13 – Ingestão hiperlipídica, inflamação, síntese de BDNF e cognição.



Adaptado de Marosi e Mattson (2014).

Mediante o quadro fisiopatológico da obesidade que pode prejudicar o desempenho cognitivo apresentado até aqui, é necessário desenvolver estratégias para combater essa doença. Apesar de existirem estratégias farmacológicas, além da consciência que o controle da ingestão alimentar é fundamental, a prática de atividade física regular é uma das principais ferramentas de suporte no tratamento da obesidade. Otimizar o “uso” desta ferramenta poderá trazer maiores benefícios à saúde.

2.4 Treinamento Físico no tratamento da obesidade

A prática regular de exercício físico é reconhecida pelos seus múltiplos benefícios à saúde. O exercício físico potencializa o metabolismo e gasto energético, o que corrobora para a redução dos estoques de gordura (DONNELLY *et al.*, 2009; KEATING *et al.*, 2017;

WEWEGE *et al.*, 2017); aumenta a aptidão cardiorrespiratória, favorecendo ao aporte de oxigênio, substrato energético e remoção de metabólitos em todos os tecidos corporais, inclusive o SNC (BATAKAN *et al.*, 2017; ROGNMO *et al.*, 2012); modifica a produção, liberação e ação de hormônios, especialmente aqueles relacionados ao metabolismo energético (DONNELLY *et al.*, 2009; GLEESON *et al.*, 2011); modula o perfil inflamatório, que geralmente encontra-se altamente ativado em condições fisiopatológicas (GLEESON *et al.*, 2011; ROBINSON *et al.*, 2015) e é capaz de melhorar a função cognitiva (DRIGNY *et al.*, 2014; ENETTE *et al.*, 2017; GRIFFIN *et al.* 2011; KNAEPEN *et al.*, 2010).

A aplicação de diferentes tipos e estruturas de exercício físico promovem benefícios, no entanto, o treinamento aeróbio é geralmente recomendado para a redução de gordura corporal, embora a implementação do treinamento resistido seja recomendada para aumento e manutenção da massa muscular (DONNELLY *et al.*, 2009), além de favorecer à melhora do metabolismo energético (INOUE *et al.*, 2015). Entretanto, esta revisão se deterá em abordar o exercício aeróbio de forma aguda (uma sessão de exercício físico) e crônica (treinamento).

2.4.1 Treinamento Físico e inflamação crônica de baixo grau

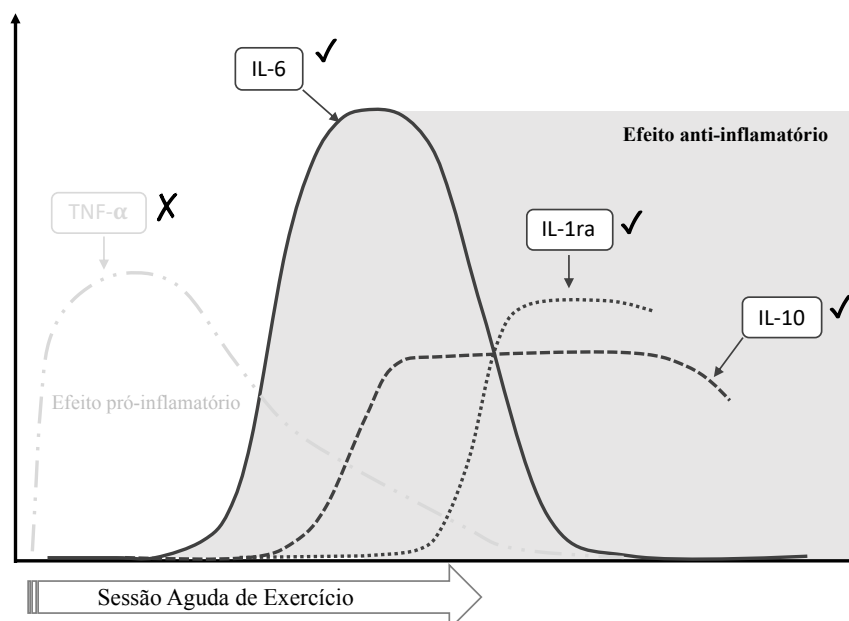
É sabido que a obesidade é caracterizada por um quadro de inflamação crônica de baixo grau que favorece a instalação e desenvolvimento de outras comorbidades, entretanto, diversos estudos têm explorado a função anti-inflamatória do exercício físico (GLEESON *et al.*, 2011; STANDFORD, MIDDELBECK, GOODYEAR, 2015). Este cenário pode ser norteado por três possíveis mecanismos: a redução da GI, menor ativação de células imunológicas (via TLR-4) e aumento de fatores anti-inflamatórias. As reduções de GI estão relacionadas com maior expressão de proteínas metabólicas, como os GLUT4 e PGC-1 α , aumento de mitocôndrias e oxidação de lipídios no tecido muscular e adiposo (STANDFORD, MIDDELBECK, GOODYEAR, 2015), que culmina em maior gasto energético, mesmo na ausência de redução da massa corporal total. Uma vez que a GI é reduzida, haverá consequente aumento de adiponectina e menor produção de TNF- α e IL-6, tornando este tecido menos inflamado e, portanto, menos resistente à ação da insulina (GLEESON *et al.*, 2011).

Os efeitos do treinamento aeróbio também parecem estar relacionados com menor ativação de PBMCs. Os mecanismos relacionados com este processo ainda precisam ser esclarecidos, mas especula-se que as PBMCs sejam capazes de internalizar os receptores de quimiocinas sob a influência do treinamento físico, como resposta de *feedback* negativo.

Treinamento físico também parece reduzir a expressão de TLR-4 em macrófagos e, consequentemente, diminuir a ativação de linfócitos T (via MHC II) e produção de citocinas pró-inflamatórias. As oscilações hormonais, principalmente adrenais, decorrentes do treinamento físico favorecem a redução de infiltração de linfócitos T no tecido adiposo bem como a sua quantidade na corrente sanguínea (GLEESON *et al.*, 2011).

Concomitante a isso, o treinamento físico por si é responsável por modular a produção e secreção de hormônios, tais como os hormônios adrenais, bem como estimular o próprio músculo, por meio de sua contração, a produzir fatores de sinalização, também chamados de miocinas (GLEESON *et al.*, 2011). Em relação aos hormônios adrenais, tanto o cortisol como a adrenalina são aumentados de modo dependente da intensidade do exercício. Nesta condição, há elevações agudas de cortisol que exercem efeito anti-inflamatório através da inibição de células imunológicas, enquanto que a adrenalina inibe vias pró-inflamatórias de TLR-4 (GLEESON *et al.*, 2011). Estes hormônios parecem agir em conjunto com a IL-6 liberada pelo músculo durante o exercício físico. A liberação de IL-6 como miocina parece estar relacionada com os estoques energéticos (glicogênio) e geram efeitos anti-inflamatórios, uma vez que aumentos na IL-6 leva a uma subsequente elevação de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e IL-1ra (Figura 14). A magnitude da secreção de IL-6 vai depender da intensidade e principalmente da duração de exercício, além do condicionamento físico do sujeito (GLEESON *et al.*, 2011; PEDERSEN, 2019).

Figura 14 – Resposta anti-inflamatória da sessão aguda de exercício aeróbico



Fonte: Adaptado de Pedersen e Febbraio (2008)

O aumento das concentrações de IL-6 (✓) durante a sessão de exercício, seguido da elevação de IL-10 (✓), não é precedido pelo aumento TNF- α (X), o que respalda o efeito anti-inflamatório do exercício.

Estes mecanismos que levam a melhora do perfil inflamatório de obesos são importantes, pois a melhora da inflamação leva a uma redução da resistência à ação insulina e, como vimos anteriormente, a RI é um fator desencadeante das diversas comorbidades associadas a obesidade, inclusive que podem estar relacionadas com o declínio cognitivo.

2.4.2 *Treinamento Físico, função cognitiva e BDNF*

O treinamento físico é visto como mediador da saúde neural e cognição. A meta-análise realizada por Barha *et al* (2017), que incluiu estudos com humanos, encontrou que funções executivas foram melhoradas com o treinamento aeróbio em indivíduos adultos saudáveis. Napoli *et al.* (2014) realizaram um ensaio clínico randomizado com idosos obesos que foram divididos em quatro diferentes grupos: “controle” (sem nenhuma intervenção); “somente dieta” (restrição calórica), “somente exercício” (aeróbio+resistido) e “dieta+exercício”. Após um ano de intervenção verificou-se que o grupo “somente exercício” reduziu a GI modestamente em relação aos grupos com restrição alimentar, entretanto, foi capaz de melhorar o desempenho cognitivo na mesma magnitude dos grupos que continham a intervenção de dieta, mostrando que o treinamento físico é importante para a melhora da cognição. Além disso, a melhora da aptidão física está relacionada com aumento das substâncias cinzentas do cérebro, incluindo o hipocampo (PEDERSEN, 2019).

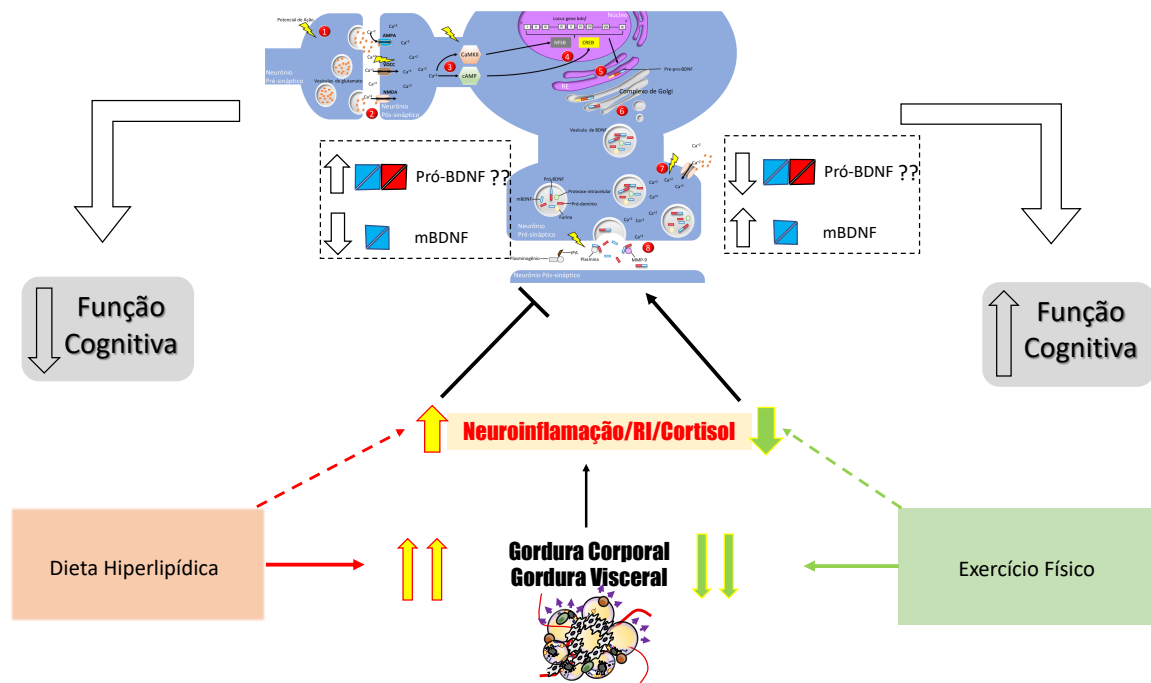
Tais benefícios podem ser consequências de aumento da vascularização no SNC (DRIGNY *et al.*, 2014; GLIGOROSKA, MANCHEVSKA, 2012), estimulação na produção de neurotransmissores, como noradrenalina, adrenalina e serotonina (GLIGOROSKA, MANCHEVSKA, 2012) e aumento de atividade elétrica (HILLMAN, ERICKSON, KRAMER, 2008). Em adição, como visto na seção anterior (2.3), as isoformas de BDNF estão relacionadas com a saúde neuronal e diversos estudos com humanos têm evidenciado o poder do exercício no aumento das concentrações de BDNF circulante.

Duas revisões sistemáticas (ENETTE *et al.*, 2017; KNAEPE *et al.*, 2010;) verificaram que treinamento predominantemente aeróbios (uma vez que incluíram estudos que continham o treinamento aeróbio combinado com resistido) realizados de forma aguda e crônica são efetivos para aumentar as concentrações de BDNF circulante. Rasmussen *et al.* (2009) verificaram em atletas que 4h de exercício aeróbio (exercício de remo, em intensidade moderada - $\cong$ 15% abaixo de limiar de lactato) foi capaz de elevar as concentrações de BDNF

(sangue coletado pela veia jugular) e, após 1h de recuperação as concentrações reduziram além dos valores de repouso, isso em atletas. Outro estudo, realizado por Seifert *et al.* (2010), mostrou que três meses de treinamento aeróbio em cicloergômetro com gasto energético de 600 kcal/sessão e intensidade moderada ($\cong 65\%$ do consumo máximo de oxigênio - VO_{2max}) foi capaz de aumentar concentrações de BDNF em repouso de jovens eutróficos sedentários. Em relação a adultos obesos, o estudo de Lee *et al.* (2014), reportou que 12 semanas de treinamento aeróbio (50% do VO_{2max}) foram capazes de elevar as concentrações de BDNF e equipará-las às concentrações de indivíduos eutróficos saudáveis e eutróficos diabéticos. Por outro lado, Goldfield *et al* (2018) não encontraram aumentos significativos nas concentrações séricas de BDNF de adolescentes obesos submetidos a 6 meses de treinamento aeróbio moderado para intenso ($70-85\%$ do consumo de oxigênio pico - VO_{2pico}) em diferentes tipos de ergômetros, mostrando que os resultados podem ser controversos.

Essas evidências sobre treinamento físico e BDNF também foram relacionadas com a melhora da função cognitiva (Figura 15). Whiteman *et al.* (2014) verificaram que o desempenho da memória pode ser dependente da aptidão aeróbia associada às concentrações de BDNF em jovens universitários. No estudo realizado por Griffin *et al.* (2011) com jovens eutróficos, as concentrações circulantes de BDNF aumentaram de forma aguda (após um teste incremental para determinação de VO_{2max}) como também após cinco semana de treinamento em cicloergômetro realizado em intensidade moderada ($60\%VO_{2max}$), sendo ambos aumentos foram acompanhados por melhor desempenho em testes de função cognitiva. Uma meta-análise realizada por Assis e Almondes (2017) concluiu que intervenções com duração de no mínimo 16 semanas de treinamento aeróbio foram superiores a estímulos cognitivos para melhorar a função executiva e isso foi mediado pelo aumento das concentrações circulantes de BDNF provindas do exercício físico. Por outro lado, Ferri, Willians e Shen (2007), não encontraram relação entre o aumento de BDNF e melhor desempenho da função executiva após sessão aguda de exercício em cicloergômetro com duração total de 30 minutos (min). Entretanto, um fato que deve ser destacado neste estudo é que os autores encontraram aumento das concentrações de BDNF em intensidades mais altas (acima do limiar de lactato) do que em intensidade leve-moderada (20% abaixo do limiar de lactato).

Figura 15 – Exercício, inflamação, síntese de BDNF e cognição



Fonte: Elaborado para este trabalho. Refeição hiperlipídica estimula a neuroinflamação, resistência à insulina (RI) e aumentos no cortisol agudamente. Dieta hiperlipídica crônica aumenta a gordura corporal e visceral e corroborando para a inflamação de baixo grau sistêmica que culmina em neuroinflamação, RI e aumentos no cortisol. Este ambiente pode prejudicar a expressão e tradução de BDNF. O exercício físico crônico e agudo parece exercer efeitos contrários à dieta hiperlipídica.

O estudo de Saucedo-Marquez *et al.* (2015) mostrou que duas sessões de exercícios físicos que eles consideraram como sendo de alta intensidade, porém uma realizada de forma contínua a 70% VO_{2max} durante 20min e a outra realizada de forma intermitente a 90% VO_{2max} (1:1min, 90% VO_{2max} :60Watts - W), são capazes de elevar as concentrações de BDNF acima dos valores de repouso, entretanto a sessão intermitente obteve aumentos superiores à sessão contínua. Estes autores justificam que a natureza do exercício intermitente, justamente por ser realizado em intensidade superior, pode corroborar com breves situações de hipóxia no cérebro e isto seria um gatilho para maior produção e liberação de BDNF. Este estudo levanta a questão se é a configuração do exercício aeróbio (contínuo ou intermitente) que pode influenciar os aumentos de BDNF. Por outro lado, uma revisão realizada por Assis e Almondes (2017) sugere que o aumento de BDNF seria dependente da energia requerida no exercício aeróbio. No estudo realizado por Antunes *et al.* (2019), exercício de alta intensidade (>90% VO_{2max}) parece ser mais eficiente para aumentar BDNF, entretanto tal resposta é dependente do nível de condicionamento físico individual tendo em vista que adultos jovens

com menor aptidão física apresentaram maiores concentrações após esforço em alta intensidade.

Estas questões de intensidade, duração, gasto energético e a própria configuração do exercício aeróbio nos levam a estender a reflexão em relação aos benefícios do treinamento físico sobre as variáveis imunometabólicas (insulina e perfil inflamatório), cognitivas e morfológicas que encontram-se alteradas na fisiopatologia da obesidade. Além disso, como é possível notar, os estudos citados não discriminam as isoformas de BDNF.

Outro fator que deve ser considerado no uso do treinamento físico como parte do tratamento da obesidade é a aderência ao programa de treinamento. Goldfield *et al.* (2018) obteve 24% de evasão dos participantes durante os 6 meses de treinamento aeróbio (com aumento progressivo da intensidade e duração de cada sessão – 65-85% da frequência cardíaca - FC; 20-45min; 4x/semana) e Inoue *et al.* (2015) obteve 50% de evasão após um ano de intervenção interdisciplinar que incluía exercício aeróbio de intensidade moderada (realizado no limiar ventilatório I; 60min; 3x/semana). Porém, estes dois estudos foram feitos com adolescentes. Desta forma, desenvolver estratégias que tornem o exercício físico mais atrativo pode ser um aliado no tratamento da obesidade.

Tradicionalmente, o treinamento aeróbio é prescrito de forma contínua (50-65%VO₂max ou 60-75% FC máxima - FCmax) visando melhorar a capacidade aeróbia bem como potencializar a perda de massa gorda (WEWEGE *et al.*, 2017). Entretanto, nos últimos anos o exercício intermitente ($\geq 80\%$ VO₂max ou $\geq 85\%$ FCmax) vem ganhando popularidade na categoria de treinamento aeróbio, tornando-se uma nova estratégia para o desenvolvimento da aptidão física (GILLEN, GIBALA, 2014; KEATING *et al.*, 2017; ROGNMO *et al.*, 2012; WESTON, WISLØFF, COOMBES, 2014; WEWEGE *et al.*, 2017;).

2.4.3 Treinamento Intermitente de alta intensidade

O interesse pelo treinamento intermitente aeróbio de alta intensidade (HIIT; *high-intensity intermittent training*) vem crescendo como uma alternativa à prática de exercício físico regular, isso porque diversos estudos têm atribuído a essa modalidade a capacidade de se obter resultados similares ao exercício aeróbio realizado de maneira contínua e na intensidade moderada (MICT, *moderate-intensity continuous training*), porém em uma sessão de esforço mais curta (menor volume), sendo considerado por diversos autores como um tipo de treino *time-efficient* (BURGOMASTER *et al.*, 2008; GILLEN E GIBALA, 2014), tornando-se, assim, uma estratégia como solução para a “falta de tempo”

na sociedade ocidental (GIBALA, 2007). Além disso, o HIIT parece ser uma opção mais atrativa pela sua própria configuração de intercalar exercício e recuperação, tornando a atividade mais dinâmica do que o MICT (VIANA *et al.*, 2019; WESTON, WISLØFF, COOMBES, 2014). Segundo Thum *et al.* (2017), exercício de alta intensidade (10x; 1:1min - 85%Wmax:25%Wmax) realizado de forma intermitente recebeu preferência de 92% dos participantes quando comparado ao exercício moderado realizado de forma contínua (45%Wmax, 20min). Esses resultados estão de acordo com Olney *et al* (2018), que também encontrou que exercícios realizados de forma intermitente foram classificados como “mais agradáveis” e o exercício contínuo como “mais aversivos”.

O modelo HIIT é caracterizado por breves e repetidos esforços físicos separados por períodos de recuperação ativa ou passiva (GILLEN, GIBALA, 2014). Uma questão que poderia ser colocada em “xeque”, contraindicando o HIIT para a população obesa, seria o risco de submeter esses indivíduos a intensidades aeróbias máximas e ocasionar eventos cardiovasculares. Entretanto, um estudo populacional realizado por Rognmo *et al.* (2012) envolvendo participantes com doenças coronarianas encontrou baixo risco cardiovascular após sessão de HIIT, além de recomendar a utilização deste tipo de exercício físico para a melhora das adaptações cardiovasculares. Corroborando com esses resultados, a meta-análise realizada por Ramos *et al.* (2015) concluiu que o HIIT parece ser mais efetivo para melhorar a função vascular devido a sua habilidade em provocar um maior fluxo sanguíneo para fornecer oxigênio à musculatura em contração. Outra questão que dever ser levada em conta na prática do HIIT é o surgimento de lesões articulares, principalmente no joelho e tornozelo. Um estudo realizado por Rynecki *et al.* (2019) mostrou que a prática do HIIT pode levar a lesões quando realizado sem acompanhamento profissional. Assim, a prática desta modalidade deve ser realizada sob orientações biomecânicas e de forma supervisionada.

Diversos estudos de curto-prazo têm sugerido que HIIT pode ser tão efetivo quanto ao tradicional MICT para a melhora da saúde (GILLEN, GIBALA, 2014; WEWEGE *et al.*, 2017). De fato, meta-análises têm sido publicadas, comparando os efeitos do HIIT e MICT em relação a variáveis cardiometabólicas. Weston, Wisløff, Coombe (2014) concluíram que o HIIT exerce efeitos superiores para melhorar VO₂max em relação ao MICT em pacientes com doenças crônicas (doenças cardiovasculares, DM2, hipertensão e obesidade). Isso porque o HIIT parece potencializar a ativação do PGC-1 α e, portanto, maior biogênese mitocondrial com consequente aumento do VO₂max. Tal quadro é de suma importância, visto que a disfunção mitocondrial é evidenciada na maioria das doenças crônicas e o VO₂max é um forte preditor de mortalidade (BLAIR, BRODNEY, 1996). Por isso, aumentar o VO₂max é de extrema

importância para melhorar o prognóstico de doenças crônicas (BATAKAN *et al.*, 2017; WESTON, WISLØFF, COOMBES, 2014).

Em relação à composição corporal, as meta-análises de Wewege *et al.* (2017) e Keating *et al.* (2017) verificaram que o HIIT pode ser tão eficiente quanto o MICT para melhorar a gordura corporal. A diversidade de protocolos de HIIT e MICT, os quais não há controle eficiente da carga de trabalho, torna difícil a comparação efetiva entre os tipos de treinamento. Utilizar o gasto energético da sessão pode ser uma alternativa para padronizar a comparação entre as duas modalidades, anulando assim um viés de estudo.

Em relação ao metabolismo energético, pesquisas com HIIT também vêm crescendo. Little *et al.* (2014), verificaram que uma única sessão de HIIT (10 esforços x 1 minuto a 90% da FCmax com 1 minuto de recuperação) obteve melhores resultados sobre os parâmetros glicêmicos quando comparado ao exercício contínuo moderado (65%FCmax, 30min), com efeitos de até 24-48h após sessão de esforço. Keating *et al.* (2014), entretanto, concluíram que após 12 semanas o treinamento contínuo moderado foi mais eficiente para distribuir de forma equilibrada a gordura corporal do que o HIIT, este sendo mais eficiente para melhorar a aptidão aeróbia. Estudo de Tjønnå *et al.* (2008) sugere que o HIIT é capaz de reverter a síndrome metabólica, por meio do aumento da função endotelial e sensibilidade à insulina e redução das concentrações de glicose, ainda reduzir processo de lipogênese no tecido adiposo, sugerindo o HIIT como uma promissora estratégia de tratamento.

Em relação ao perfil inflamatório, existem alguns estudos comparando HIIT e MICT. Elmer *et al.* (2016) comparou os efeitos de HIIT (12 esforços x 1 min a 90-100% da velocidade máxima com 1 min de recuperação ativa a 50% da velocidade máxima) com MICT (70-80% da velocidade máxima) equiparados pelo tempo da sessão de exercício (30 min; 3x/semana) não encontraram alterações nas concentrações de IL-6 após oito semanas em ambos os grupos (HIIT e MICT). Já um estudo realizado por Gerosa-Neto *et al.* (2016) testou 16 semanas de dois diferentes protocolos de HIIT comparados com MICT em adultos com IMC acima de 25kg/m² e encontraram que o MICT foi capaz de reduzir e o HIIT (protocolo 4x4min) aumentar as concentrações de TNF- α .

Estudos comparando os efeitos de HIIT e MICT sobre BDNF e/ou função cognitiva são limitados, especialmente na população com obesidade. Em relação às concentrações de BDNF, além do estudo de Saucedo-Marquez *et al.* (2015) já supracitado, Boyne *et al.* (2019) também detectou que HIIT apresentou maiores concentrações de BDNF concomitante a maior excitabilidade corticoespinal do que MICT em sessão aguda e isso levaria a melhora da aprendizagem de pacientes que sofreram acidente vascular cerebral, embora não tenham

avaliado diretamente esta função cognitiva. Além disso, estes estudos não avaliaram as diferentes isoformas de BDNF. Já com relação a função cognitiva, Costigan *et al.* (2016), encontraram que oito semanas de HIIT (30:30 segundos; “*all-out*”; 8-10min por sessão) apresentou efeitos superiores na cognição quando comparados com o MICT (74%FCmax) em adolescentes obesos. Kao *et al.* (2017) concluíram que ambas sessões agudas de MICT (70%FCmax; 20min) e HIIT (1,5:1 – 90%Fcmax:caminhada a 3 mph; 9min) foram eficazes para melhorar o controle inibitório de adultos saudáveis. Porém, nenhum dos dois estudos testou se as concentrações de BDNF estariam relacionadas com tais melhoras.

Segundo os estudos apresentados nesta seção, o HIIT aparece como alternativa ao MICT no tratamento à obesidade. Porém a dificuldade de equiparar a carga de treinamento entre os dois modelos de exercício aeróbio de forma eficiente é um desafio. Elmer *et al.* (2016), por exemplo, equiparou o tempo da sessão MICT e HIIT (30min a sessão), entretanto não é possível garantir que ambos os treinos se equivaleram em termos de gasto energético. Uma forma de garantir a equiparação do trabalho e poder compará-los de forma adequada (ou equivalente) seria necessário que HIIT e MICT fossem realizados de forma isoenergética, considerando os componentes aeróbio e anaeróbio. Assim, mais estudos comparando o MICT e HIIT, porém equiparados quanto ao gasto energético da sessão, são necessários para esclarecer se o HIIT pode ser utilizado como uma alternativa para o tratamento da obesidade.

3 JUSTIFICATIVA

Diante da revisão de literatura apresentada, a obesidade, como resultado de um ambiente obesogênico, está relacionada ao surgimento de comorbidades, tais como diabetes e doenças cardiovasculares, sendo que esta relação já está bem consolidada. Mais recentemente a obesidade que envolve especialmente a hipertrofia do TAV tem sido vinculada a alterações da função cognitiva. Isso porque o excesso de GI corrobora com o aumento de sinalizadores inflamatórios e RI. Uma vez que a inflamação, mesmo que de baixo grau, e a RI se tornem sistêmicas, desajustes no funcionamento do SNC podem ocorrer impactando desde aspectos morfológicos (espessura do córtex e aumento do líquido cerebrospinal) até fisiológicos (redução de neurotrofinas) que podem refletir na atividade mental, tal como atenção, percepção, memória e funções executivas, que a longo-prazo pode comprometer a qualidade de vida.

Neste contexto, o BDNF tem sido relacionado com a saúde neuronal, sendo que estudos têm evidenciado que a população obesa parece apresentar menores concentrações de BDNF. Sabe-se que maiores concentrações dessa neurotrofina melhoram a função executiva e memória e tais efeitos parecem depender das isoformas e o tipo de receptor do BDNF, sendo que a isoforma proBDNF parece ativar vias de apoptose, enquanto que a isoforma mBDNF parece ativar vias de neuroproteção e neuroplasticidade. Na presente revisão, a maioria dos estudos com BDNF não faz a discriminação entre mBDNF e proBDNF, o que limita o entendimento se as concentrações destas isoformas interferem na função cognitiva. Portanto, investigar se existe uma relação entre as concentrações de proBDNF e mBDNF e a função cognitiva de indivíduos com obesidade parece ser necessária.

O exercício físico é uma importante ferramenta no combate à obesidade. Entretanto, sabe-se que a aderência a programas de treinamento físico é baixa, necessitando criar estratégias que auxiliem esses indivíduos a permanecerem no tratamento. O HIIT tem sido indicado como uma modalidade de exercício aeróbio que pode auxiliar indivíduos obesos a adquirirem os mesmos benefícios que o tradicional MICT, porém com menor tempo de execução. No entanto, ainda é crescente o número de estudos que comparam se os impactos do HIIT podem ser equivalentes ou diferentes que o tradicional MICT. A diversidade de protocolos que variam desde o ergômetro, distância, tempo e intensidade tornam a comparação entre as duas modalidades complexa. Além disso, nem todos os estudos se preocupam em equalizar a carga de trabalho e, outros que relataram ter equalizado, se deparam com a limitação que a própria natureza da modalidade oferece (MICT o componente é aeróbio; HIIT, apesar do componente principal ser predominantemente aeróbio, esta modalidade conta com componentes

anaeróbios). Assim, para garantir que a comparação entre os dois métodos seja eficaz, a equalização da carga de trabalho pelo gasto energético da sessão parece ser uma alternativa mais adequada para afirmar se HIIT poder ser utilizado como uma alternativa ao MICT no tratamento da obesidade. Entretanto, ainda não há estudos comparando as respostas de MICT e HIIT isoenergético considerando componentes aeróbio e anaeróbio sobre as variáveis morfológicas, imunometabólicas (incluindo as concentrações das isoformas de BDNF) e função cognitiva de indivíduos obesos.

4 OBJETIVO

4.1 Objetivo geral

Verificar o impacto do treinamento intermitente de alta intensidade sobre a função cognitiva, alterações morfológicas e imunometabólicas sistêmica de adultos com obesidade.

4.2 Objetivos específicos

- a) Comparar o impacto do HIIT e MICT sobre os diferentes depósitos de tecido adiposo branco.
- b) Comparar as respostas do HIIT e MICT sobre as concentrações sanguíneas de marcadores metabólicos, inflamatórios, proBDNF e mBDNF.
- c) Comparar as respostas do HIIT e MICT sobre a expressão gênica de BDNF e produção de citocinas inflamatórias após cultura de linfócitos T sob estímulos inflamatórios e recombinante de BDNF.
- d) Comparar o impacto do HIIT e MICT sobre a atenção, memória, raciocínio e função executiva e relacioná-los com as variáveis de aptidão aeróbia, morfológicas e imunometabólicas.

5 HIPÓTESES

Baseado na revisão de literatura apresentada e o objetivo do presente estudo, nós hipotetizamos que o HIIT seria capaz de produzir respostas similares ao MICT em relação à composição corporal, às respostas sistêmicas e celular e à função cognitiva de indivíduos obesos.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Participantes

Este estudo é parte de um projeto de pesquisa principal intitulado “Impacto de dois Tipos de Treinamento Aeróbio sobre a Função Cognitiva, Alterações Morfológicas e Imunometabólicas Sistêmica de Jovens com Obesidade”. Os participantes foram recrutados por meio de divulgação em redes sociais, cartazes impressos, lista de e-mails de alunos e funcionários da Universidade Estadual Paulista (UNESP) - campus de Presidente Prudente, e emissoras de rádio e televisão. Os critérios de inclusão para o estudo da presente tese foram: ser do sexo masculino, ter idade entre 18 e 35 anos, $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$, ter o ensino médio completo, não praticar atividade física programada mais do que uma vez por semana, não fazer uso de medicamentos, não ser portador de qualquer problema cardiovascular, renal e ortopédico, não ter depressão ou diabetes, ter disponibilidade de participar das avaliações e período de treinamento físico, não ser fumante, não participar de outro projeto de pesquisa e não fazer abuso de álcool ou drogas. Os critérios de exclusão foram: não apresentar atestado médico para participação no estudo, ter mais de 25% de ausência nos treinos, desistência, iniciar uso de medicamentos e acometimento de lesões ou doença que impeçam a prática do exercício físico. O recrutamento e coleta de dados ocorreram entre os períodos de janeiro de 2016 a dezembro de 2017, em um total de cinco blocos.

Tamanho amostral

O tamanho total da amostra ($n = 14$; 7 participantes por grupo) foi determinado por um cálculo de potência (G * Power versão 3.1.9.2; Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Alemanha) usando um $[\alpha]$ de 5%, um $1 - \beta$ de 80% e um tamanho de efeito de 0,886 com base nos valores de GI do estudo piloto (n =realizado previamente).

Aspectos éticos

O estudo foi desenvolvido de acordo com a Declaração de Helsink e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista (FCT-UNESP) em Presidente Prudente (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE: 46948215.8.0000.5402; ANEXO A). O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os indivíduos antes do início do estudo (Anexo B).

6.2 Delineamento

Primeiramente os participantes passaram por uma entrevista para enquadramento dos critérios de inclusão da pesquisa. Em seguida, realizaram avaliação cardiológica para liberação clínica à prática de exercícios físicos. Após a obtenção do atestado cardiológico, as avaliações pré-treinamento foram iniciadas: 1) Avaliação da composição corporal; 2) Avaliação da GI; 3) avaliação da função cognitiva; 4) avaliação da aptidão aeróbia; 5) divisão estratificada (hierarquizada primeiramente pela aptidão aeróbia, seguida da GI) dos voluntários em dois grupos de treinamento físico: intermitente de alta intensidade (HIIT) e aeróbio contínuo de intensidade moderada (MICT); 6) coletas de sangue com jejum noturno de 12h. Posteriormente, os voluntários iniciaram duas semanas de familiarização (que ocorreram durante os testes para estimar e equalizar o gasto energético das sessões de exercício) seguido pelo período de seis semanas de treinamento físico sendo que passaram por reavaliação da aptidão aeróbia a cada três semanas para reajuste da intensidade de treinamento. Adicionalmente, foram realizadas coletas sanguíneas no primeiro dia de treino, para verificação das respostas das isoformas de BDNF e cognição deflagrados pelos diferentes protocolos de exercícios.

Durante o período estudo foi solicitado aos participantes que mantivessem os mesmos hábitos alimentares e que não realizassem qualquer outro tipo de exercício físico regular. Ao final das seis semanas de treinamento, os participantes refizeram as avaliações iniciais, que estão descritas a seguir (Figura 17).

6.3 Avaliação da aptidão aeróbia

Os participantes realizaram testes de velocidade progressiva na esteira ergométrica (Inbramed, modelo ATL, Brasil) até a exaustão voluntária. Cada estágio foi composto de um minuto. A velocidade inicial foi de 5,5 km/h com incrementos de 0,5 km/h por estágio até a exaustão voluntária. A esteira permaneceu com inclinação de 1% durante todo o teste. O consumo de oxigênio (VO_2) foi mensurado durante o teste e a média dos últimos trinta segundos do último estágio foi definida como VO_{2max} (Model Quark PFT Ergo - COSMED® – Rome). A velocidade máxima (V_{max}) alcançada no teste foi definida como intensidade máxima atingida. E no caso do participante não conseguir concluir o estágio final, devido à exaustão, a equação de Kuipers *et al.* (1985) foi utilizada.

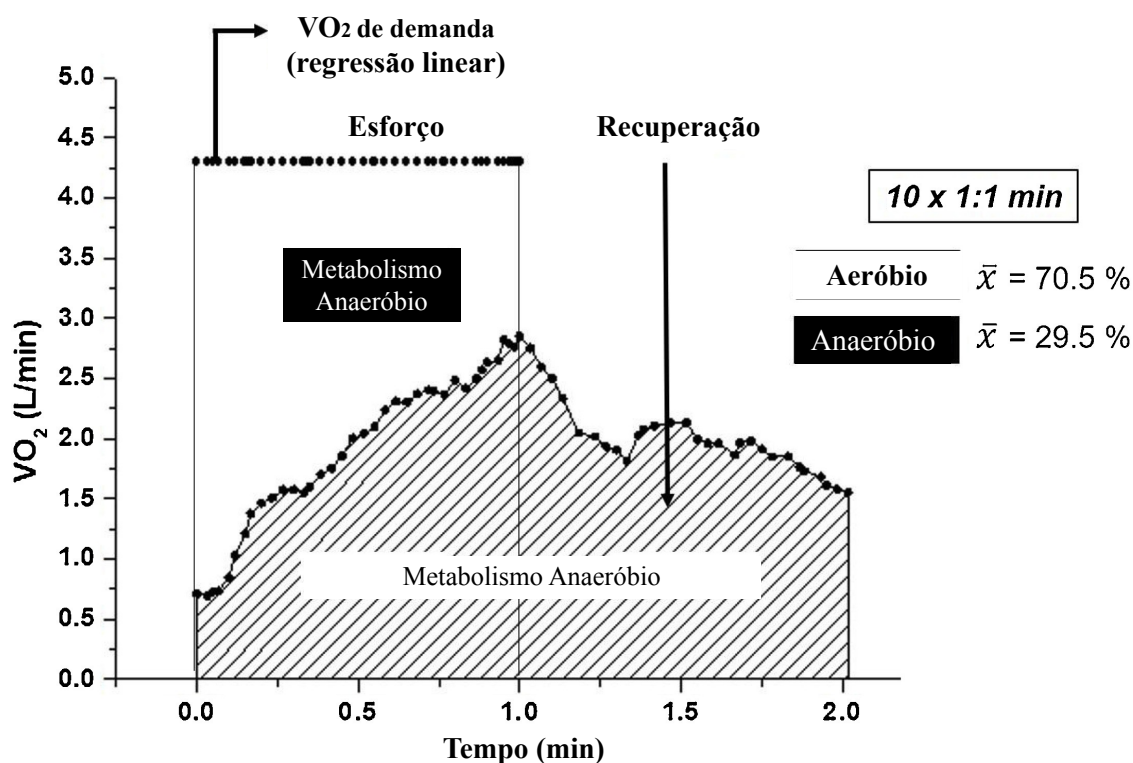
V_{max} = *Velocidade em km/h do último estágio completo + (tempo em segundos do estágio incompleto / tempo total em segundos do estágio) * velocidade em km/h do incremento*

Ao final de cada estágio os participantes informavam a percepção subjetiva de esforço (PSE).

6.4 Estimativa e equalização do gasto energético

Para determinar o gasto energético da sessão de exercício, este protocolo considerou componentes aeróbicos e anaeróbicos. Para tanto, primeiramente, todos os participantes realizaram aleatoriamente quatro testes com diferentes intensidades submáximas (40, 50, 75 e 85% da V_{max}) e 7 minutos de duração, em dias distintos. A média do VO₂ do último minuto de cada teste submáximo foi utilizada para realizar uma regressão linear e estimar o VO₂ exigido pela V_{max} (demanda de VO₂), que é o método do déficit de oxigênio, assumido como componente anaeróbico (Medbo et al., 1988). Como o componente anaeróbico foi determinado por testes de intensidade submáxima, uma sessão de HIIT foi realizada para estimar o gasto energético dessa sessão. O protocolo desta sessão HIIT foi idêntico ao utilizado no programa de treinamento: um total de 10 sessões de corrida intermitente na esteira (10 x 1: 1 - um minuto, com um total de 19min de sessão de exercício) a 100% do V_{max} - intercaladas com um minuto de recuperação passiva. Durante essa sessão, considerou-se componente aeróbico a área do VO₂ integral durante o esforço e o componente anaeróbico a diferença entre o VO₂ medido em cada minuto de esforço durante o HIIT que foi subtraído do valor da demanda do VO₂. Assim, o gasto energético de uma sessão de HIIT foi determinado. Este mesmo gasto energético do HIIT foi transposto para a sessão do MICT. Cada participante deste grupo realizou uma sessão de MICT com gasto energético fixo (determinada durante a sessão de HIIT) para calcular a duração (em minutos) da sessão de MICT. A Figura 16 ilustra a contribuição anaeróbia e aeróbia deste modelo HIIT.

Figura 16 – Contribuição aeróbia e anaeróbia do modelo HIIT



Fonte: Adaptado de Gerosa-Neto *et al.* (2019)

6.5 Protocolo de treinamento físico

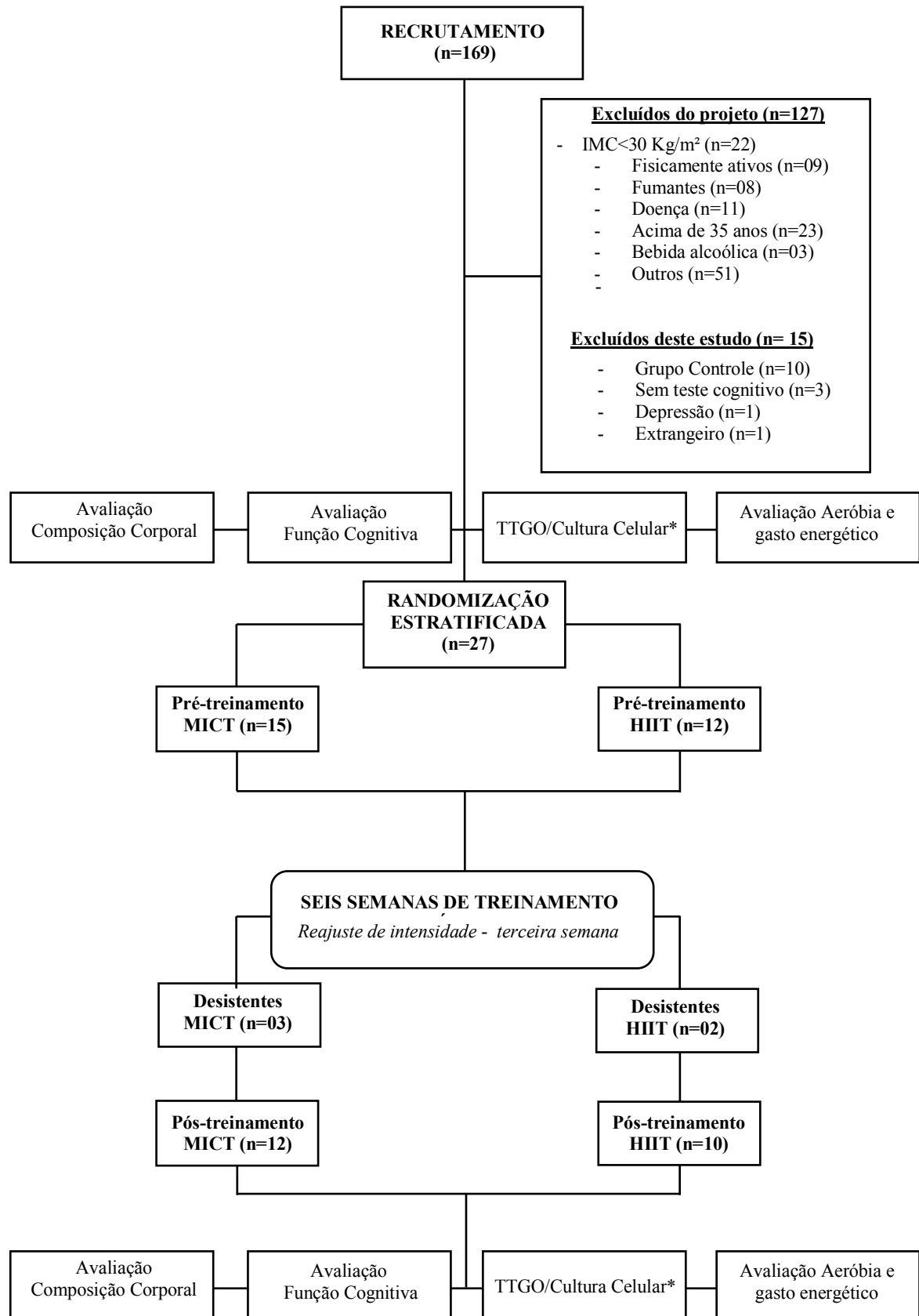
O HIIT foi realizado com caminhadas ou corridas três vezes por semana (três sessões supervisionadas em esteira ergométrica por semana). Os participantes realizaram um aquecimento geral de cinco minutos na esteira a 5 km/h. O exercício consistiu em correr ou caminhar na esteira de forma intermitente, sendo um minuto de esforço na velocidade correspondente à intensidade máxima atingida determinada no teste incremental máximo (100% da V_{max}), por um minuto de recuperação passiva totalizando 10 esforços, com mais cinco minutos de volta à calma.

O MICT foi realizado com caminhadas ou corridas três vezes por semana (três sessões supervisionadas em esteira ergométrica por semana). Os participantes realizaram um aquecimento geral de cinco minutos na esteira a 5 km/h. O exercício consistiu em correr ou caminhar na esteira de forma contínua a 65%V_{max} obtida no teste incremental máximo, seguidos de cinco minutos de volta à calma. A determinação do volume de treinamento do exercício contínuo, foi correspondente ao gasto energético de uma sessão de HIIT, como descrito anteriormente. Desta forma, a partir do gasto energético encontrado, o volume

(duração) de treinamento foi determinado, equiparando, assim com o gasto energético do exercício HIIT.

A duração dos dois programas de treinamento foi de seis semanas, as faltas dos voluntários foram registradas e, quando possível, foram repostas.

Figura 17 – Fluxograma do estudo



Fonte: Elaborado para este trabalho. *TTGO foi realizado nos blocos 1 e 2; Cultura celular foi realizado nos blocos 3, 4 e 5.

6.6 Avaliação da composição corporal

Para a análise da composição corporal foi empregada técnica de impedância bioelétrica (BIA), utilizando o equipamento octopolar InBody 720 (Biospace, Seoul, Korea). Esta técnica possui oito eletrodos (palma da mão direita e esquerda – E1 e E3; polegar direito e esquerdo - E2 e E4; parte anterior de cada pé – E5 e E7; calcanhar de cada pé – E6 e E8), sendo que foram emitidas frequência de 1, 5, 50, 250, 500 e 1000 kHz para aquisição de cinco impedâncias segmentares (braços direito e braço esquerdo, tronco e pernas direita e esquerda). Os dados obtidos foram exportados para o *software Lookin`Body 3.0* (Biospace, Seoul, Korea).

As avaliações pré- e pós-treinamento foram realizadas sempre no mesmo período do dia e pelo mesmo avaliador, obedecendo as normas dos fabricantes. Como pré-requisito para esta avaliação foi solicitado aos participantes as seguintes recomendações: jejum total de 4h, abstenção de cafeína, exercício físico por 12h, e bexiga esvaziada.

6.7 Avaliação da gordura intra-abdominal

A avaliação da GI foi realizada por ultrassonografia com parceria de médico e instituição especializada em diagnóstico por imagem. A determinação por ultrassonografia de gordura subcutânea (em centímetro) foi previamente definida como a distância entre a pele e a face externa do músculo reto abdominal, e a gordura visceral (em centímetro) foi definida como a distância entre a face interna do mesmo músculo e a parede anterior da artéria aorta. Os pontos da interrupção para definir a GI por parâmetros metodológicos foram baseados em descrições precedentes por Ribeiro-Filho et al. (2003). Para esta avaliação também foi solicitado jejum total de 4h.

6.8 Medida da taxa metabólica de repouso

A taxa metabólica de repouso (TMR) é uma forma de acompanhar o processo de emagrecimento e, portanto, ela também foi avaliada. A TMR foi mensurada por calorimetria indireta com um sistema metabólico de mensuração de trocas gasosas (Modelo Quark PFT Ergo - COSMED® – Roma). Os participantes foram avaliados pela manhã (com tolerância máxima até às 9:30), em jejum noturno, e foram colocados em repouso, acordados, mas quietos, em decúbito dorsal e em uma sala isolada com luminosidade (escura) e temperatura (21-24°C) controladas durante 30min (10min pré-avaliação + 20min de avaliação).

6.9 Avaliação da função cognitiva

Os testes aplicados nesta seção foram selecionados por uma neuropsicóloga, colaboradora do presente estudo, que também auxiliou na interpretação dos resultados.

Escolaridade

Este questionário determina qual o nível de escolaridade e a classificação econômica do indivíduo (ABIPEME – Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado, 1978). O tempo estimado de aplicação é de 1 minuto (ANEXO C).

Inventário de Beck

É uma medida de autoavaliação de depressão composta de 21 questões com quatro alternativas por questão (GORENSTEIN, 2011). Cada resposta corresponde a uma pontuação, que ao final, permitirá a classificação de ausência (<20 pontos) ou presença de depressão (>20 pontos). Tempo estimado de aplicação 5-10 minutos (ANEXO D).

Os resultados do questionário ABIPEME e inventário de Beck foram utilizados como critério de inclusão para este estudo e, portanto, não foram incluídos como reavaliação.

Escala de Humor Brunel (Brums)

Esta escala, adaptada a partir do “*Profile of Mood States*” (POMS) (MCNAIR, LORR, DROPPLEMAN, 1971) e validada para a população brasileira por Rohlfis *et al.*, (2008), foi desenvolvida para medir rapidamente o estado de humor. Os seis fatores de humor ou estados afetivos medidos são a “Tensão”, a “Depressão”, a “Raiva”, o “Vigor”, a “Fadiga” e a “Confusão” (TERRY, LANE, FOGARTY., 2003). O tempo estimado de aplicação é de 2 minutos (ANEXO E).

Testes Cognitivos

Apenas os participantes com ensino médio completo foram incluídos na análise de resultados. Para avaliar a função cognitiva, foi utilizado alguns subtestes da escala de inteligência de Wechsler para adultos terceira edição (WAIS, *Wechsler Adult Intelligence Scale*). Cada subteste gera uma pontuação que foi comparada após as seis semanas de treinamento. Os subtestes aplicados foram:

- Completar Figuras - nesta tarefa o participante deve indicar uma parte importante que falta em cada figura (um total de 20) apresentada pelo avaliador dentro de 20 segundos (s). Avalia a atenção ao ambiente, memória, raciocínio (LOPES *et al.*, 2012) e tomada de decisão (FERREIRA E ZANINI, 2013).
- Vocabulários - consiste em definir oralmente uma série de palavras (ex: plagiar). Não há tempo limite de execução. Avalia a memória (antecedentes educacionais) (LOPES *et al.*, 2012)
- Códigos - consiste em o participante transcrever a maior quantidade códigos (símbolos) de acordo com o número correspondente dentro de 1 minuto. Avalia a velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva, atenção (LOPES *et al.*, 2012), memória de trabalho e controle inibitório (FERREIRA E ZANINI, 2013)
- Semelhanças - consiste em explicar a semelhança entre dois objetos (ex: mosca e árvore) ou conceitos (ex: elogio e punição) representados por palavras proferidas pelo avaliador. Não há tempo limite de execução. Avalia raciocínio e fluência verbal (LOPES *et al.*, 2012)
- Cubos - Nesta tarefa existe um conjunto de padrões geométricos bidimensionais impressos que o participante deve reproduzir utilizando cubos de duas cores. O tempo de execução deste subteste é de até 20min. Avalia a capacidade de análise (LOPES *et al.*, 2012) e flexibilidade cognitiva (FERREIRA E ZANINI, 2013)
- Aritmética - consiste em realizar cálculos matemáticos mentalmente de acordo com o problema apresentado oralmente pelo avaliador. Com duração máxima de 13min. Avalia diferentes tipos de memória e velocidade de raciocínio (LOPES *et al.*, 2012)
- Raciocínio Matricial - consiste em indicar uma alternativa que complete uma série de padrões colocados em uma matriz, em forma de figuras. Este subteste não tem limite de tempo. Avalia planejamento, atenção (LOPES *et al.*, 2012) e flexibilidade cognitiva (FERREIRA E ZANINI, 2013)
- Dígitos - o participante deve repetir uma sequência de números na ordem direta e em seguida repetir uma outra sequência de números na ordem inversa, ambos apresentados verbalmente pelo avaliador. Este subteste também não tem limite de tempo. Avalia a memória de trabalho (ultrarrápida) (LOPES *et al.*, 2012)
- Informação - consiste em o participante responder oralmente perguntas de conhecimento gerais (fatos históricos, lugares, pessoas comuns, eventos e objetos). Este subteste avalia principalmente a memória de longo-prazo e declarativa (LOPES *et al.*, 2012)

- Arranjo de figuras - consiste em o participante colocar um conjunto de figuras em ordem para formar uma história com sequência lógica. Para cada conjunto de figuras existe um tempo estipulado que vai de 20 segundos à 2min. Avalia compreensão, processamento (LOPES *et al.*, 2012), planejamento e controle inibitório (FERREIRA E ZANINI, 2013)

Adicionalmente, foi aplicado o teste de Stroop Neuropsicológico em Português (CASTRO, CUNHA, MARTINS, 2009), versão em papel e análogo ao teste de rastreio neuropsicológico de Stroop (TRENERRY *et al.*, 1995), que também avalia o controle inibitório. Este teste foi composto por duas tarefas em condições incongruentes: 1) nomear 112 palavras coloridas impressas em diferentes cores de tinta (Stroop Palavra); 2) para nomear as cores de tinta de 112 palavras coloridas (Stroop Cor). Há um limite de tempo de 2 minutos por tarefa, no entanto os participantes precisam ler em voz alta e o mais rápido possível todos os 112 itens/tarefa. Cada etapa possui o tempo limite de 2 minutos de execução e o tempo de execução (em segundos) foi aplicado como pontuação (ANEXO F).

6.10 Avaliação do consumo alimentar

Com o intuito de averiguar se os participantes mantiveram o mesmo padrão alimentar, o consumo alimentar foi obtido por meio da aplicação do registro alimentar quantitativo validado por Salvo & Gimeno (2002) (ANEXO G). Este instrumento foi aplicado por um avaliador treinado. Como referência padrão para o cálculo dos nutrientes foi utilizada a tabela de composição de alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA).

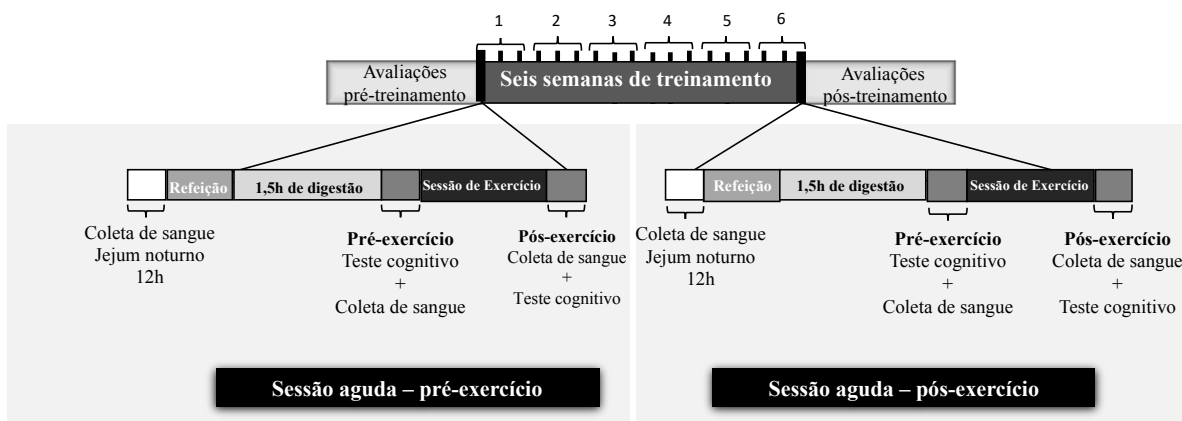
6.11 Teste de tolerância oral à glicose

Para a realização do teste de tolerância oral à glicose (TTOG), os participantes chegaram ao laboratório em jejum alimentar de 12 horas. A coleta de sangue foi realizada em tubo a vácuo com gel separador sem anticoagulante, em jejum e após 15, 30, 45, 60, 90, 120 e 240 minutos da ingestão de uma solução de glicose (75 gramas de glicose). Após a coleta, o sangue coletado em tubos contendo EDTA K2 anticoagulante e fluoreto de sódio (Becton Dickinson, BD, Juiz de Fora, MG, Brasil) que foram centrifugados por 10 minutos a 3.000 rpm para separar o plasma dos demais componentes do sangue, sendo posteriormente utilizado para as análises de glicose.

6.12 Coleta e análises sanguíneas

Foram coletados 12 ml de sangue em tubos contendo gel separador (BD SST® II Advanced®) e EDTA K2 anticoagulante e fluoreto de sódio (Becton Dickinson, BD, Juiz de Fora, MG, Brasil), após jejum noturno e 24 ml (pré e imediatamente após a sessão de exercício físico) na primeira e última sessão de exercício em cada etapa do treinamento (Figura 18). As coletas sanguíneas foram realizadas por meio de punção periférica da veia do antebraço, antes do início e após seis semanas de treinamento.

Figura 18 – Desenho experimental



Fonte: Criado pela autora.

Para análises bioquímicas, os tubos de sangue foram centrifugados a 3000 rpm, durante 15 minutos à 4 °C. A seguir, o soro e plasma foram aliquotados e armazenados em tubos plásticos eppendorfs e estocados à –20 °C para posterior análise. As análises de glicose, TAG, HDL-c foram analisados por método colorimétrico, obtidos da empresa Labtest®, Brasil.

O AGL foi analisado por método colorimétrico obtido pela empresa Wako Diagnostics, USA. As concentrações de cortisol (0-50µg/dl) e insulina (0 – 300 uIU/ml) (AccuBind Elisa Kits obtidos pela empresa Monobind Inc, USA) assim como TNF-α (15,6 – 1000pg/ml), IL-6 (3,1 – 300 pg/ml), IL-10 (7,8 – 500pg/ml) (Quantikine ELISA, R&D Systems, USA), adiponectina (62.5 – 4000 pg/ml), leptina (31,2 – 2000 pg/ml) (DuoSet ELISA R&D Systems, USA), proBDNF (0.78-25ng/ml) e mBDNF (23-1500pg/ml) (Adipo Bioscience, USA) foram analisadas por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

A RI foi determinada pela equação HOMA-IR, utilizando glicose sanguínea de jejum e a insulina de jejum, de acordo com a fórmula (SBD, 2017):

$$\text{HOMA-IR} = [(\text{glicose de jejum em mmol/l} \times \text{insulina de jejum em } \mu\text{IU/l})] / 22,5$$

6.13 Ensaio *in vitro*

Cultura de Linfócitos: Isolamento, imunofenotipagem por citometria de fluxo e incubação com estímulos

Para verificar se o HIIT e o MICT causam o mesmo impacto sobre a expressão e síntese de BDNF e suas isoformas, respectivamente, foram realizados ensaios *in vitro*. Para tanto, foi realizada a cultura de linfócitos para posterior análise da expressão gênica (por meio da extração de RNA), síntese (por meio da extração proteica) e liberação (por meio do sobrenadante) das isoformas de BDNF.

Foram coletados 30ml de sangue por punção venosa antecubital recolhidos em tubos contendo EDTA K2. Para separação dos linfócitos das outras células do sangue total foi adotado o seguinte procedimento: ao sangue coletado foi acrescido Histopack 1077 para permitir a sedimentação dos eritrócitos após 30 minutos de centrifugação de gradiente, com velocidade de 400 X g em uma centrífuga sem freio. Após a separação, os linfócitos foram mantidos por 2h em placa de polipropileno em meio adequado, conforme descrito abaixo. Durante este período os monócitos aderem à placa e a subpopulação de linfócitos fica dispersa no sobrenadante, permitindo assim a separação destas células pela retirada do meio.

Para certificação do isolamento dos linfócitos, foi realizada marcação com anticorpos específicos por meio da técnica de imunofluorescência direta. A expressão de CD3⁺CD8⁺ e CD3⁺CD4⁺ na superfície celular de linfócitos ativos foi determinada usando citometria de fluxo. Para esta análise, as células foram incubadas durante 30min com anticorpos monoclonal anti-CD3 (FITC), anti-CD8 (PE), anti-CD45 (PerCP) e anti-CD4 (APC) (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) em seguida, fixadas em solução salina (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) com a 5% de soro fetal bovino. As células, então, foram analisadas pelo citômetro de fluxo FACSCalibur e o *software Cell Quest* (Becton Dickinson, CA, EUA), com a população de linfócitos identificadas de acordo com os ajustes de dispersão pelos comandos “*forward scatter – FSC-H*” e “*side scatter – SSC-H*”, com no mínimo 20 000 eventos por amostra.

Após certificação do isolamento, os linfócitos (1x10⁶) foram mantidos em meio de cultura composto de RPMI-1640 enriquecido com Glutamina 2mM, bicarbonato de sódio

24mM, HEPES 20mM, 10% SFB e antibióticos (10000U/ml de penicilina e 10000U/ml de estreptomicina) e tratados ou não com Concanavalina A (ConA) e/ou BDNF cujas concentrações foram determinadas previamente por testes de curva dose-tempo resposta (ANEXO H), com concentrações de referências iniciais de ConA [1,25 µg/ml] (Caris *et al.*, 2014) e BDNF [100ng/ml] (KERSCHENSTEINER *et al.*, 1999; FAUCHAIS *et al.*, 2008). Os detalhes das concentrações de linfócitos e estímulos estão descritos na Figura 19. Após incubação de 48h, o sobrenadante de cada estímulo foi coletado da placa e centrifugado de acordo com o protocolo de Caris *et al.* (2014). Em seguida, o meio de cultura foi retirado e armazenado em freezer -80°C para análises posteriores e o *pellet* de linfócitos sedimentados foi reconstituído de acordo com os procedimentos descritos nas próximas seções (extração de RNA e extração de proteínas totais dos linfócitos).

Pelo meio de cultura dos estímulos “ConA” e “ConA+BDNF” foram determinadas as concentrações de IL-2, IL-4 (Quantikine ELISA, R&D Systems, USA) e IFN-γ (DuoSet ELISA, R&D Systems, USA). As amostras referentes ao “Controle” e “BDNF” serviram como parâmetro para indicar o funcionamento dos estímulos e não serão apresentados na seção de resultados.

Figura 19 – Cultura de Linfócitos

	Controle	ConA	BDNF	ConA + BDNF
Extração RNA	LyØ [1x10 ⁶]	LyØ [1x10 ⁶] ConA [2,5ug/ml]	LyØ [1x10 ⁶] BDNF [100ng/ml]	LyØ [1x10 ⁶] ConA [2,5ug/ml] BDNF [100ng/ml]
Extração Proteína	LyØ [1x10 ⁶]	LyØ [1x10 ⁶] ConA [2,5ug/ml]	LyØ [1x10 ⁶] BDNF [100ng/ml]	LyØ [1x10 ⁶] ConA [2,5ug/ml] BDNF [100ng/ml]

Fonte: Criado pela autora. LyØ: linfócitos; ConA – Concanavalina A. As amostras foram realizadas em duplicata.

Análise da expressão gênica por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR; real time – polimerase chain reaction) de BDNF, p75, sortilina, furina, metaloproteinase-9 (MMP-9), tPA e NFκB.

O *pellet* de linfócitos de cada estímulo foi diluído usando reagente Brazol (LGC Biotecnologia Ltda. Cotia/SP) e em seguida armazenado a -20°C para posterior análise por RT-PCR. A extração do RNA foi realizada através de procedimentos envolvendo a separação do RNA total do reagente Brazol (na presença de clorofórmio e centrifugação à 10600 rpm, 4°C durante 15min), seguidos com uma sequência de lavagens, sendo a primeira com isopropanol, e centrifugação (10600 rpm, 4°C durante 10min), para formação do *pellet* de RNA total, e a segunda com álcool 95% (7500 rpm, 4°C durante 5min), para limpeza da amostra, finalizando com a ressuspensão do *pellet* de RNA total por água destilada com enzima inativa. Em seguida, o RNA total extraído foi quantificado por meio de espectrofotômetro (260/280nm).

Realizou-se a desnaturação de 1µg de RNA total por reação em termociclador a 65°C durante 10min. Em seguida foi adicionada a transcriptase reversa contendo Oligo dt (500 µg/mL), 10 mM de cada dNTP, 5x First-Strand Buffer, DTT e 200 U de transcriptase reversa (SuperScript II-Invitrogen) com o ciclo de 25 °C durante 10min, dois ciclos de 37 °C por 60min (cada ciclo) e um ciclo de 85 °C por 5min para gerar o cDNA (DNA complementar). Uma vez gerado, o cDNA foi armazenado a -20 °C para posterior análise do RT-PCR, utilizando Power Sybr Green (Applied Biosystems, Foster, CA, USA).

A RT-PCR contendo cDNA, primers (Tabela 5) e Power Sybr Green ocorreu em condições de ciclagem pré-determinadas, sendo duas etapas de 50°C por 2 minutos e 95°C por 10 minutos, a amplificação ocorre em 40 ciclos: a desnaturação a 95°C por 15 segundos e anelamento a 63° por 60 segundos, com extensão a 72°C por 2 minutos. Os primers foram desenhados com base no banco de dados Genbank. O gene GAPDH (gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase) foi utilizado com controle interno.

Tabela 5 – Primers utilizados para análise de expressão gênica

Gene	Primer Forward	Primer Reverse
GAPDH	ACAAC TTTGGTATCGTGGAAGG	GCCATCACGCCACAGTTTC
BDNF	CTACGAGACCAAGTGCAATCC	AATCGCCAGCCAATTCTCTTT
p75	CCTACGGCTACTACCAGGATG	CACACGGTGTTCTGCTTGT
Sortilina	AAGTCTTTGGACCGACATCTCT	AGCACGCTTGTTATGTAGACG
Furina	TCGGGGACTATTACCACTTCTG	CCAGCCACTGTACTTGAGGC
MMP-9	TGTACCGCTATGGTTACACTCG	GGCAGGGACAGTTGCTTCT
tPA	AGCGAGCCAAGGTGTTTCAA	CTTCCCAGCAAATCCTTCGGG
NFkB	GAAGCACGAATGACAGAGGC	GCTTGGCGGATTAGCTCTTTT

Extração e quantificação de proteínas

Para quantificação de proteínas, os *pellets* de linfócitos foram homogenizados com 1,0 ml de tampão específico (Trizma base 100 mM pH 7.5, EDTA 10 mM, SDS 10%, fluoreto de sódio 100 mM, pirofosfato de sódio 10 mM, ortovanadato de sódio 10 mM) e armazenados em freezer -80°C para análise posterior do extrato citoplasmático das proteínas proBDNF e mBDNF.

A quantificação das proteínas proBDNF e mBDNF foi realizada por meio da relativização a partir das proteínas totais. Para tanto, foi realizado a lise dos linfócitos por meio de ressuspensão do *pellet* imerso em tampão de extração utilizando seringa e agulha descartáveis (0,30mm) (PIASSA FILHO, 2010). Em seguida as amostras ressuspensas foram centrifugadas a 12.000 rpm durante 40 minutos à 4°C e os sobrenadantes recolhidos foram utilizados para análise das proteínas totais através de método colorimétrico (Labtest®, Brazil) e análise de mBDNF e proBDNF por meio da técnica de ELISA (Aviscera Bioscience, Santa Clara, CA, USA). Para a quantificação final das isoformas de BDNF, os valores encontrados pelo método de imunensaio (expressos em pg/ml) foram relativizados pelos valores encontrados no teste colorimétrico das proteínas totais (expressos em mg/ml).

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos resultados, foram excluídos os valores considerados como *outlier* (cinco desvios-padrão). Para isto foi utilizado o calculador *GraphPad QuickCalcs* disponível em <https://www.graphpad.com/quickcalcs/Grubbs1.cfm>.

Para verificar se os dois grupos apresentaram distribuição homogênea em relação ao perfil inicial dos participantes foi realizado o teste de Qui-quadrado para variáveis “Graus de obesidade”, “Percentual de gordura $\geq 25\%$ ”, “CC $\geq 102\text{cm}$ ”, “GI” e “HOMA-IR $\geq 2,71$ ”, teste t de Student para amostras independentes para “Nível de depressão” e para a variável “idade”.

Para avaliar as respostas relacionadas à aptidão aeróbia, composição corporal, variáveis imunometabólicas e da função cognitiva após as seis semanas de treinamento, foi aplicado o teste de normalidade dos dados através do teste de Shapiro-Wilk e os resultados são apresentados em média e desvio padrão (DP). Para a comparação das variáveis supracitadas após seis semanas de treinamento, foi realizada uma análise de variância (ANOVA) para dois fatores (Grupo e Período) com medidas repetidas no segundo fator. Uma ANOVA empregando os fatores repetidos de “tempo de intervenção” (2 níveis: Pré-treinamento, Pós-treinamento) e “tempo de exercício” (2 níveis: Pré-sessão, Pós-sessão), juntamente com o fator não repetido de “tipo de treinamento” (2 níveis: HIIT, MICT) foi utilizado para analisar as respostas de mBDNF e proBDNF frente a sessão aguda exercício. Para comparação quando observado efeito de interação entre os dois fatores (Grupo x Período) foi realizado o *post-hoc* de Bonferroni. Anteriormente à condução da ANOVA para medidas repetidas, o pressuposto de esfericidade foi testado pelo teste W de Mauchly. Uma vez violado esse pressuposto, foi realizada a correção de Greenhouse-Geisser (MAIA *et al.*, 2004).

Para análise das variáveis *in vitro*, cada tratamento (ConA e ConA+BDNF) foi considerado como grupos distintos, formando um total de quatro grupos (MICT “ConA”; MICT “ConA+BDNF”; HIIT “ConA” e HIIT “ConA+BDNF”) e, portanto, foi aplicada a ANOVA para dois fatores (Grupo e Período) com medidas repetidas no segundo fator, seguindo a mesma descrição anterior para comparar o efeito do treinamento após seis semanas das variáveis analisadas do sobrenadante (IL-2, IL-4 e IFN- γ), expressão gênica e extração proteica.

Para a comparação da diferença percentual ($\Delta\%$) após seis semanas de treinamento das variáveis relacionadas à aptidão aeróbia, composição corporal, parâmetros imunometabólicos e função cognitiva foi realizado o teste t de Student para amostras independentes.

Para classificação do tamanho do efeito foi utilizada a referência de Cohen (1992) para o teste t de Student e Maher, Markey e Ebert-May (2013) para os testes de ANOVA.

Para avaliar a associação entre as variáveis de composição corporal, aptidão aeróbia, imunometabólicas e cognitivas, todos os participantes foram alocados em um único grupo (apenas considerando o efeito do treinamento e não o tipo de exercício) e foi aplicada a correlação de Person como pré-requisito para a regressão linear simples.

Em todas as análises foi utilizado o nível de significância a 5% (ZAR, 1999). As análises estatísticas foram realizadas pelo software JASP (versão 0.8), *Graph Pad Prism* (Version 8.1.1(224), serial number: GPS-1488567T####-####) e pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) Statistic Subscription (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

8 RESULTADOS

Foram incluídos para a análise dos resultados, todos os participantes que completaram as seis semanas de treinamento com no mínimo 75% de presença, com ensino médio completo e que tenham realizado as avaliações finais de GI, VO₂max, coletas de sangue e pelo menos cinco testes cognitivos.

8.1 Caracterização da amostra

Um total de 169 indivíduos atenderam ao recrutamento pelos diversos meios de divulgação. Destes, 127 não se enquadraram a todos os critérios de inclusão e dos que foram aptos para participar do projeto, 15 não foram incluídos neste estudo, como descrito no Fluxograma (Figura 17). Assim, 27 participantes realizaram todas as avaliações pré-treinamento e foram alocados de maneira estratificada para o grupo MICT e HIIT. Destes, um total de 22 participantes permaneceram até o final do estudo e concluíram as principais avaliações (GI, VO₂max, testes cognitivos, coletas de sangue). A Tabela 6 apresenta um panorama do perfil da amostra dos 22 participantes no início do estudo.

Tabela 6 – Perfil inicial dos participantes

	MICT (n=12)	HIIT (n=10)	<i>t</i> /X ²	<i>p</i> -valor
Idade (anos)	29,08±4,66	27,9±6,54	0,495	0,827
Nível de depressão (pontuação)	8,58±5,31	7,00±5,33	0,708	0,487
Ensino Superior Completo (%)	33,3%	30,00%	0,028	0,867
Aptidão Aeróbia (< 45ml/kg/min)	100%	100%	0,000	1,000
IMC (kg/m ²)	35,00±4,45	34,99±2,66	0,005	0,8996
Obesidade Grau I	66,7%	50%	1,523	0,467
Obesidade Grau II	16,7%	40%		
Obesidade Grau III	16,7%	10%		
Gordura Corporal (≥ 25%)	90%	100%	1,053	0,305
CC (≥102cm)	100%	100%	0,000	1,000
GI (>7cm)	41,7%	10%	2,758	0,097
HOMA-IR (≥2,71)	81,8%	90%	0,286	0,593

Nível de depressão e idade em média±desvio padrão. IMC: Índice de massa corporal; CC: Circunferência de cintura; GI: gordura intra-abdominal; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment of insulin resistance*. Nível de depressão avaliado pelo inventário de Beck (considerado como presença de depressão pontuação>20).

8.2 Aptidão aeróbia, gasto energético por sessão e TMR

Seis semanas de treinamento aeróbio foram eficazes para aumentar as variáveis relacionadas à aptidão aeróbia. Tanto VO₂max como Vmax aumentaram ao longo do tempo nos dois grupos. Como esperado, houve efeito principal para grupo em relação ao tempo de sessão. O gasto energético por sessão e a TMR não se alteraram em relação aos valores pré-treinamento. A pressão arterial melhorou após as seis semanas de treinamento para ambos os grupos. Os detalhes da análise estatística são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Variáveis de aptidão aeróbia, gasto energético e pressão arterial

Variável	Grupo	Pré-treinamento	Pós-treinamento	Efeito	F	p-valor	η ²
VO ₂ max (ml/kg/min)	MICT (n=12)	34,16±4,64	35,89±3,29	Período	13,276	0,002	0,399
	HIIT (n=10)	33,05±3,98	36,10±3,08	Grupo	0,090	0,767	0,004
				Interação	0,999	0,329	0,048
Vmax (km/h)	MICT (n=12)	9,28±0,83	9,82±0,76	Período	26,930	<0,001	0,574
	HIIT (n=10)	9,61±1,21	10,36±0,97	Grupo	1,280	0,271	0,060
				Interação	0,768	0,391	0,037
Tempo de sessão (min) ^a	MICT (n=11)	34,36±3,33	33,27±4,88	Período	0,305	0,587	0,016
	HIIT (n=10)	19,00±0,00	19,00±0,00	Grupo	29,953	<0,001	0,612
				Interação	0,305	0,587	0,016
Gasto energético (Kcal)	MICT (n=10)	299,20±19,17	303,78±37,63	Período	2,380	0,147	0,155
	HIIT (n=05)	299,20±35,69	323,3±8,69	Grupo	0,591	0,456	0,043
				Interação	1,104	0,312	0,067
TMR (Kcal)	MICT (n=10)	2505±266	2551±255	Período	0,360	0,557	0,023
	HIIT (n=07)	2596±306	2596±293	Grupo	0,237	0,633	0,016
				Interação	0,359	0,558	0,023
Pressão arterial sistólica (mmHg)	MICT (n=11)	124,50±11,82	114,4±11,23	Período	14,221	<0,001	0,426
	HIIT (n=10)	130,10±8,75	121,8±12,12	Grupo	2,437	0,135	0,114
				Interação	0,135	0,718	0,004
Pressão arterial diastólica (mmHg)	MICT (n=11)	86,55±7,27	79,91±9,10	Período	2,526	0,128	0,117
	HIIT (n=10)	86,70±8,08	84,70±9,79	Grupo	0,909	0,352	0,046
				Interação	0,728	0,404	0,037

Valores apresentados em média±desvio padrão. Vmax: velocidade máxima atingida no teste; TMR: taxa metabólica de repouso. ^aSem considerar o tempo de aquecimento e volta à calma.

8.3 Composição corporal e gordura abdominal

Em relação à composição corporal, seis semanas de MICT e HIIT foram capazes de reduzir a massa corporal, a massa de gordura, a CC e a gordura subcutânea em relação ao pré-treinamento, sem apresentar diferença de interação e entre os grupos (Tabela 8). Não foram encontradas diferenças de período, grupo ou interação para massa corporal total, GI e a gordura subcutânea. Três participantes (MICT, n=1; HIIT, n=2) não tiveram a sua composição corporal

avaliada e quatro (MICT, n=02; HIIT, n=02) não realizaram a medida de CC na reavaliação final, mas todos os participantes realizaram a ultrassonografia.

Tabela 8 – Composição Corporal e gordura abdominal

Variável	Grupo	Pré-treino	Pós-treino	Efeito	F	p-valor	η^2
Massa corporal total (kg)	MICT (n=10)	111,82±13,23	110,42±13,81	Período	4,753	0,046	0,241
	HIIT (n=07)	112,50±3,85	110,70±2,56	Grupo	0,109	0,745	0,002
				Interação	0,057	0,815	0,004
Massa de gordura (kg)	MICT (n=10)	37,81±7,84	35,80±6,00	Período	6,535	0,021	0,290
	HIIT (n=08)	39,73±5,24	37,59±5,56	Grupo	0,410	0,531	0,025
				Interação	0,007	0,936	0,000
Massa de gordura (kg)	MICT (n=10)	41,18±10,98	39,35±10,16	Período	5,677	0,030	0,262
	HIIT (n=08)	44,04±5,62	42,99±7,50	Grupo	0,582	0,457	0,016
				Interação	0,416	0,528	0,025
Massa livre de gordura (kg)	MICT (n=10)	69,90±7,44	70,46±6,92	Período	4,119	0,061	0,215
	HIIT (n=07)	70,93±3,33	71,71±2,96	Grupo	0,156	0,699	0,010
				Interação	0,116	0,738	0,008
CC (cm)	MICT (n=08)	114,93±9,56	113,28±9,07	Período	14,399	0,002	0,484
	HIIT (n=08)	112,87±4,62	110,25±5,18	Grupo	0,475	0,502	0,033
				Interação	0,749	0,401	0,051
GI (cm)	MICT (n=12)	7,00±1,99	6,85±2,12	Período	0,137	0,715	0,007
	HIIT (n=10)	5,83±1,51	5,80±0,82	Grupo	2,627	0,121	0,116
				Interação	0,061	0,808	0,003
Gordura subcutânea (cm)	MICT (n=12)	2,83±0,73	2,78±0,82	Período	4,963	0,043	0,190
	HIIT (n=10)	3,25±1,00	2,99±1,08	Grupo	0,706	0,411	0,034
				Interação	2,153	0,158	0,097

Valores apresentados em média±desvio padrão.

8.4 Consumo alimentar

Sobre a avaliação do consumo alimentar, apesar do cuidado em explicar por meio de ilustrações de como o registro deveria ser feito, enviar lembretes via mensagens pelo celular e solicitação de fotos dos pratos, houve uma baixa aderência para a realização desta avaliação, com informações insuficientes para o cálculo confiável das calorias da ingestão alimentar. Portanto, estes dados não puderam ser avaliados de forma apropriada.

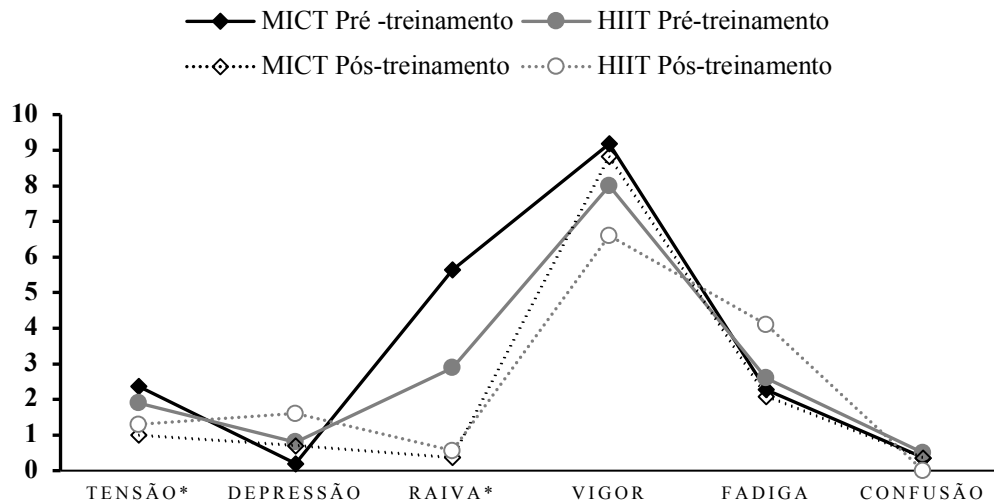
8.5 Avaliação cognitiva

- Escala de humor de Brunel

Em relação ao humor, os fatores “Tensão” ($F_{(1,19)}=5,120$; p -valor=0,036; $\eta^2=0,212$) e “Raiva” ($F_{(1,18)}=12,386$; p -valor=0,002; $\eta^2=0,408$) apresentaram efeito principal para o

período em ambos os grupos. Os fatores “Depressão”, “Vigor”, “Fadiga” e “Confusão” não apresentaram efeito do período, grupo e interação tempo e grupo (Figura 20).

Figura 20 – Efeito de MICT e HIIT sobre humor



***Diferente do pré-treinamento para ambos os grupos.**

Na Tabela 9 encontram-se as variáveis de função cognitiva. Os subtestes “Completar figuras”, “Códigos”, “Cubos”, “Informações” e o teste de Stroop apresentaram melhora do desempenho após seis semanas de MICT e HIIT. As demais variáveis cognitivas não apresentaram diferença de período, grupo ou interação tempo e grupo.

Tabela 9 – Efeitos do MICT e HIIT sobre a cognição

Variável	Grupo	Pré-treinamento	Pós-treinamento	Efeito	F	p-valor	η^2
Completar Figuras	MICT (n=12)	19,64±2,58	21,36±1,03	Período	7,241	0,014	0,276
	HIIT (n=10)	18,00±5,08	19,20±3,68	Grupo	1,933	0,181	0,092
				Interação	0,235	0,633	0,012
Vocabulários	MICT (n=10)	32,40±11,76	30,70±12,12	Período	0,002	0,967	0,000
	HIIT (n=08)	27,75±6,16	29,63±10,43	Grupo	0,392	0,540	0,024
				Interação	0,734	0,404	0,044
Códigos	MICT (n=10)	64,20±7,82	67,80±9,56	Período	12,900	0,002	0,431
	HIIT (n=09)	68,33±7,05	76,00±8,06	Grupo	3,229	0,090	0,160
				Interação	1,681	0,212	0,090
Semelhanças	MICT (n=10)	20,80±4,21	20,40±4,38	Período	0,012	0,914	0,001
	HIIT (n=08)	20,75±4,30	21,00±4,24	Grupo	0,021	0,887	0,001
				Interação	0,224	0,642	0,014
Cubos	MICT (n=12)	40,00±11,65	43,92±11,08	Período	11,580	0,003	0,367
	HIIT (n=10)	36,70±9,57	41,30±9,90	Grupo	0,454	0,508	0,022
				Interação	0,075	0,788	0,004
Aritmética	MICT (n=12)	12,58±3,68	12,67±3,70	Período	0,382	0,543	0,019
	HIIT (n=10)	12,80±3,49	13,40±3,75	Grupo	0,105	0,749	0,005
				Interação	0,218	0,645	0,019
Raciocínio Matricial	MICT (n=12)	19,00±2,92	19,42±2,28	Período	2,943	0,103	0,134
	HIIT (n=10)	18,22±3,77	18,78±2,68	Grupo	0,033	0,858	0,002
				Interação	0,981	0,334	0,043
Dígitos	MICT (n=12)	15,75±4,75	16,33±5,12	Período	2,291	0,146	0,103
	HIIT (n=10)	14,20±3,05	15,60±4,55	Grupo	0,399	0,535	0,020
				Interação	0,388	0,540	0,019
Informações	MICT (n=12)	14,25±5,26	16,75±4,71	Período	10,676	0,004	0,348
	HIIT (n=10)	13,90±4,70	15,40±6,57	Grupo	0,150	0,703	0,007
				P x G	0,667	0,424	0,032
Arranjo de Figura	MICT (n=12)	14,67±2,64	16,50±3,55	Período	2,826	0,108	0,124
	HIIT (n=10)	15,40±2,86	16,10±3,35	Grupo	0,023	0,882	0,001
				Interação	0,566	0,461	0,027
Stroop Palavra (s)	MICT (n=10)	75,42±15,43	68,42±14,35	Período	7,805	0,011	0,281
	HIIT (n=09)	79,70±23,44	65,60±15,53	Grupo	0,013	0,910	0,001
				Interação	0,884	0,358	0,042
Stroop Cor (s)	MICT (n=12)	110,42±14,32	103,58±16,74	Período	15,675	<0,001	0,452
	HIIT (n=09)	107,44±14,67	98,67±15,53	Grupo	0,370	0,550	0,019
				Interação	0,243	0,628	0,013

Valores apresentados em média±desvio padrão..

8.6 Perfil imunometabólico

Em relação ao perfil metabólico, nem MICT e tampouco o HIIT foi capaz de alterar as concentrações de HDL-c, não-HDL-c e glicose de jejum e glicose TTOG. Os valores de TAG apresentaram efeito principal para grupo. AGL apresentou efeito de interação de período e grupo com pré-treinamento diferente do pós-treinamento no grupo MICT segundo o post-hoc

de Bonferroni ($F_{(1,19)}=13,592$; p -valor=0,002; $\eta^2=0,417$). Entretanto, houve efeito do período para insulina e HOMA-IR com concentrações menores após seis semanas de treinamento, como apresentado na Tabela 10.

Tabela 10 – Efeito de MICT e HIIT sobre perfil metabólico

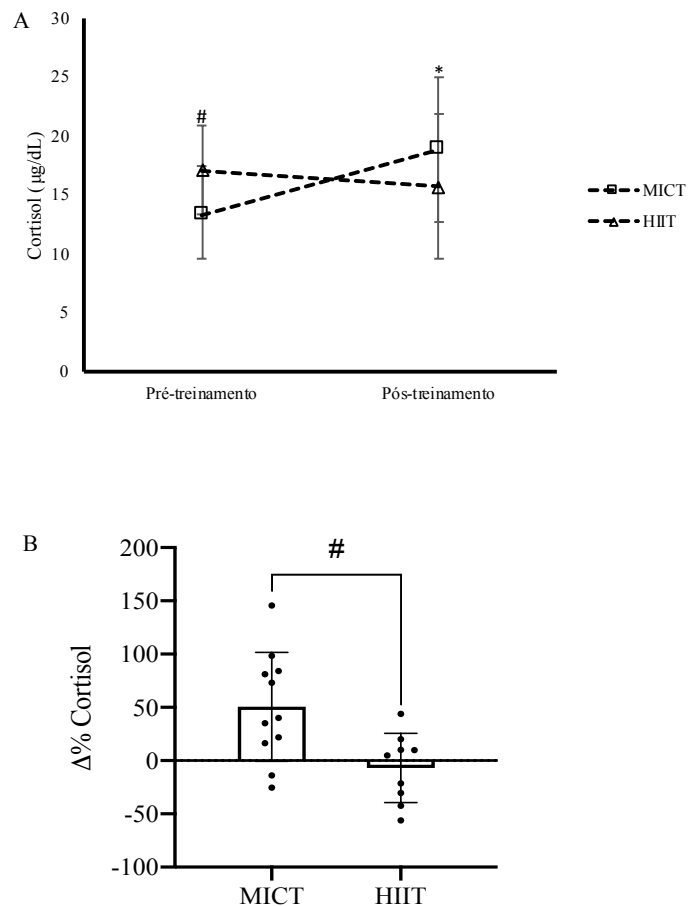
Variável	Grupo	Pré-treinamento	Pós-treinamento	Efeito	F	p -valor	η^2
TAG (mg/dL)	MICT (n=12)#	195,12±56,99	178,42±54,42	Período	1,549	0,228	0,072
	HIIT (n=10)	152,60±34,38	146,56±28,12	Grupo	4,449	0,048	0,182
				Interação	0,343	0,565	0,017
HDL-c (mg/dL)	MICT (n=11)	32,28±4,07	31,27±2,66	Período	3,005	0,099	0,137
	HIIT (n=10)	33,17±5,92	31,16±5,56	Grupo	0,045	0,834	0,002
				Interação	0,330	0,573	0,017
Não-HDL-c (mg/dL)	MICT (n=12)	156,41±36,75	146,47±33,54	Período	1,521	0,232	0,071
	HIIT (n=10)	145,97±50,78	144,46±55,24	Grupo	0,115	0,738	0,006
				Interação	0,826	0,374	0,040
AGL (mEq/L)	MICT (n=11)	0,984±0,131	0,910±0,056**	Período	7,471	0,013	0,282
	HIIT (n=10)	0,898±0,046	0,892±0,041	Grupo	2,707	0,116	0,125
				Interação	5,545	0,029	0,226
Glicose jejum (mg/dL)	MICT (n=11)	93,59±17,83	86,82±10,13	Período	2,926	0,104	0,140
	HIIT (n=09)	91,03±6,60	89,43±5,54	Grupo	0,000	0,995	0,000
				Interação	1,123	0,303	0,059
Glicose TTOG [§] (mg/dL)	MICT (n=08)	106,12±15,11	94,67±7,36	Período	0,001	0,978	0,000
	HIIT (N=07)	93,15±9,97	104,90±29,2	Grupo	0,027	0,871	0,000
				Interação	4,583	0,054	0,276
Insulina (μ U/mL)	MICT (n=11)	21,42±8,55	19,38±10,43	Período	6,260	0,022	0,258
	HIIT (n=09)	21,81±8,9	13,81±5,98	Grupo	0,590	0,452	0,032
				Interação	2,208	0,155	0,109
HOMA-IR	MICT (n=11)	5,38±3,13	4,43±2,62	Período	6,180	0,024	0,267
	HIIT (n=09)	4,61±1,98	3,19±1,24	Grupo	0,945	0,345	0,053
				Interação	0,228	0,639	0,013

Valores apresentados em média±desvio padrão. #Diferente do HIIT; **diferente do pré-treinamento para o mesmo grupo segundo post-hoc de Bonferroni. § Referente à coleta realizada no minuto 120 do TTOG, de acordo com as recomendações da SBD (2017) - Este teste foi realizado em parte dos participantes (bloco 1 e 2). Valores de referência (normalidade): TAG <150mg/dL, HDL-c > 40mg/dL, Não-HDL-c <160mg/dL (FALUDI *et al.*, 2017); AGL 0,1-0,6mEq/L; Glicose <100mg/dL; Glicose TTOG < 140mg/dL (SBD, 2017); Insulina 0,7 – 9,0 μ U/mL (Insulin AccuBind Elisa Test System); HOMA-IR <2,71 (GENOLEZE *et al.*, 2006).

As concentrações de cortisol apresentaram efeito de interação ($F_{(1,18)}=7,315$, p -valor=0,016, $\eta^2=0,289$), sendo que o post-hoc de Bonferroni mostrou diferença entre os grupos no momento “pré-treinamento” (p -valor=0,047) e entre os momentos “pré-treinamento” e “pós-treinamento” somente no grupo MICT (p -valor=0,005) (Figura 21A). O $\Delta\%$ cortisol apresentou diferença entre os grupos ($t=2,916$, p -valor=0,0092, d de Cohen=1,311) após seis semanas de

treinamento (Figura 21B). A diferença percentual das demais variáveis não apresentou efeito principal para período, grupo e interação tempo e grupo.

Figura 21 – Efeito de MICT e HIIT sobre o cortisol



Valores apresentados em média±desvio padrão. A. Valores absolutos; B. Diferença percentual após seis semanas de treinamento. #Diferença entre grupos para o mesmo momento. *Diferente do pré-treinamento para a mesma condição. Valor de referência (normalidade): 5 -23µg/dL (Cortisol AccuBind Elisa Test System). MICT (n=11); HIIT (n=09).

As citocinas não apresentaram alterações após as seis semanas de MICT ou HIIT. A tabela 11 apresenta os valores de jejum antes e após o período de treinamento.

Tabela 11 – Efeito de MICT e HIIT sobre marcadores inflamatórios

Variável	Grupo	Pré-treino	Pós-treino	Efeito	F	p-valor	η^2
Leptina (ng/mL)	MICT (n=11)	24,99±11,17	25,81±14,26	Período	0,093	0,763	0,005
	HIIT (n=10)	30,98±11,02	28,50±13,10	Grupo	0,843	0,370	0,042
				Interação	0,372	0,549	0,019
Adiponectina (µg/mL)	MICT (n=11)	10,20±8,99	8,77±7,10	Período	0,376	0,547	0,020
	HIIT (n=09)	9,92±9,81	10,02±9,30	Grupo	0,016	0,900	0,001
				Interação	0,499	0,489	0,027
IL-6 (pg/mL)	MICT (n=12)	1,76±0,75	1,63±0,66	Período	1,638	0,216	0,079
	HIIT (n=09)	1,60±0,33	1,39±0,36	Grupo	0,859	0,366	0,043
				Interação	0,059	0,810	0,003
IL-10 (pg/mL)	MICT (n=11)	5,00±1,95	5,04±2,64	Período	0,267	0,612	0,015
	HIIT (n=09)	4,46±2,63	4,73±2,18	Grupo	0,178	0,678	0,010
				Interação	0,129	0,724	0,007
TNF- α (pg/mL)	MICT (n=11)	5,00±1,99	5,10±1,56	Período	0,900	0,355	0,048
	HIIT (n=09)	5,49±1,51	4,79±1,27	Grupo	0,019	0,891	0,001
				Interação	1,624	0,219	0,083

Valores apresentados em média±desvio padrão.

8.7 BDNF

- Concentrações sanguíneas das isoformas de BDNF

Tanto MICT como HIIT não alterou as concentrações de mBDNF de jejum após seis semanas de treinamento. Em relação ao proBDNF de jejum, poucas amostras foram detectadas (MICT, n=4; HIIT, n=1), impedindo, assim, a comparação (análise estatística) desta variável (Tabela 12).

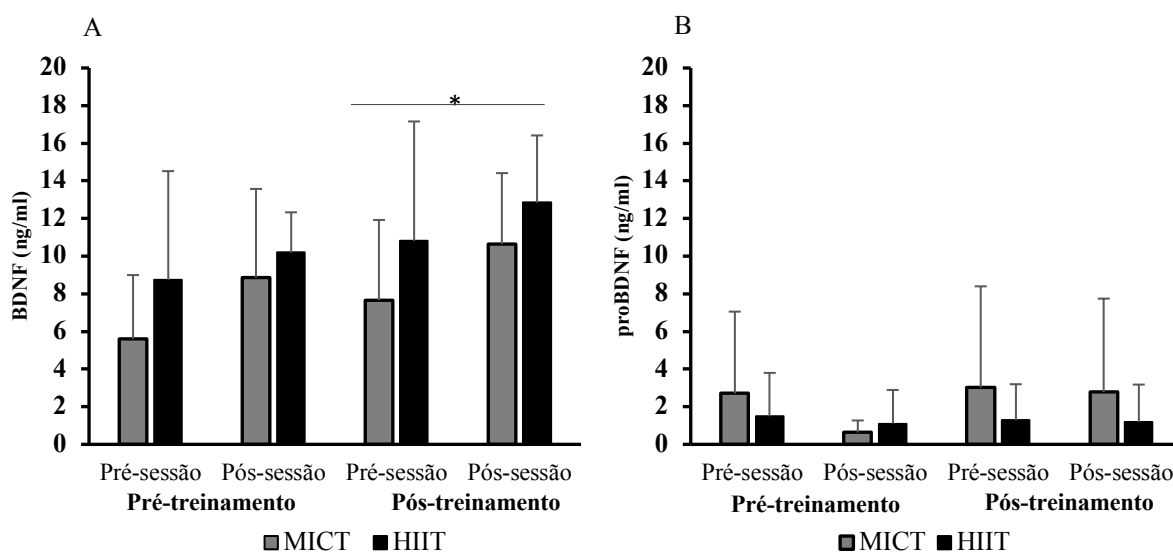
Tabela 12 – Efeito de MICT e HIIT sobre as isoformas de BDNF

Variável	Grupo	Pré-treino	Pós-treino	Efeito	F	p-valor	η^2
mBDNF jejum (ng/mL)	MICT (n=12)	14,44±6,68	13,30±5,66	Período	0,031	0,863	0,002
	HIIT (n=08)	13,56±5,16	15,20±5,64	Grupo	0,051	0,823	0,003
				Interação	0,923	0,349	0,049
proBDNF jejum (ng/mL) [§]	MICT (n=4)	2,28±1,39	2,32±0,62	Período	-	-	-
	HIIT (n=1)	27,32	26,38	Grupo	-	-	-
				Interação	-	-	-

Valores apresentados em média±desvio padrão. §Valores sem análise estatística, mas apenas para apresentar os dados que puderam ser detectados.

Além das concentrações de jejum, foi avaliado se o exercício agudo poderia influenciar as respostas de mBDNF e proBDNF (Figura 22). Foi observado efeito de período ($F_{(1,14)}=22,635$ p-valor<0,001, $\eta^2=0,618$) para mBDNF. Não houve diferenças significantes de período, grupo ou interação período e grupo para proBDNF, embora sua presença tenha sido detectada.

Figura 22 – Resposta das isoformas de BDNF em sessão de exercício



***Diferente do pré-treinamento. BDNF: MICT (n=09); HIIT (n=06). proBDNF: MICT (n=08); HIIT (n=07)**

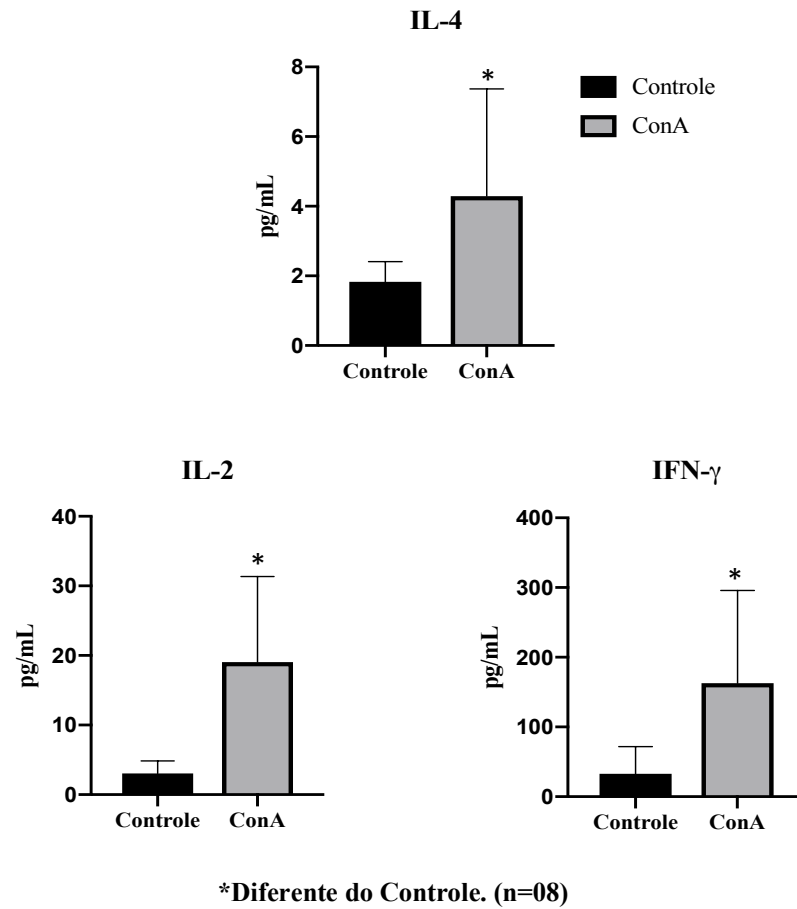
- Respostas inflamatórias de linfócitos T mediante estímulos inflamatórios e recombinante de BDNF

Em relação ao ensaio *in vitro*, devido à complexidade dos procedimentos, nem todos os participantes deste estudo tiveram os seus dados coletados (participantes do bloco 3, 4 e 5). Assim, quatro participantes por grupo foram testados pré- e pós-treinamento.

O método de marcação de linfócitos foi realizado com o intuito de verificar a pureza da amostra através da citometria de fluxo. Algumas amostras não puderam ser identificadas em ambos períodos, impedindo de fazer análise estatística entre os grupos MICT e HIIT. O Anexo I ilustra a representação da imunofenotipagem dos linfócitos utilizados para o ensaio *in vitro* considerando todas as amostras do projeto principal e não apenas deste estudo.

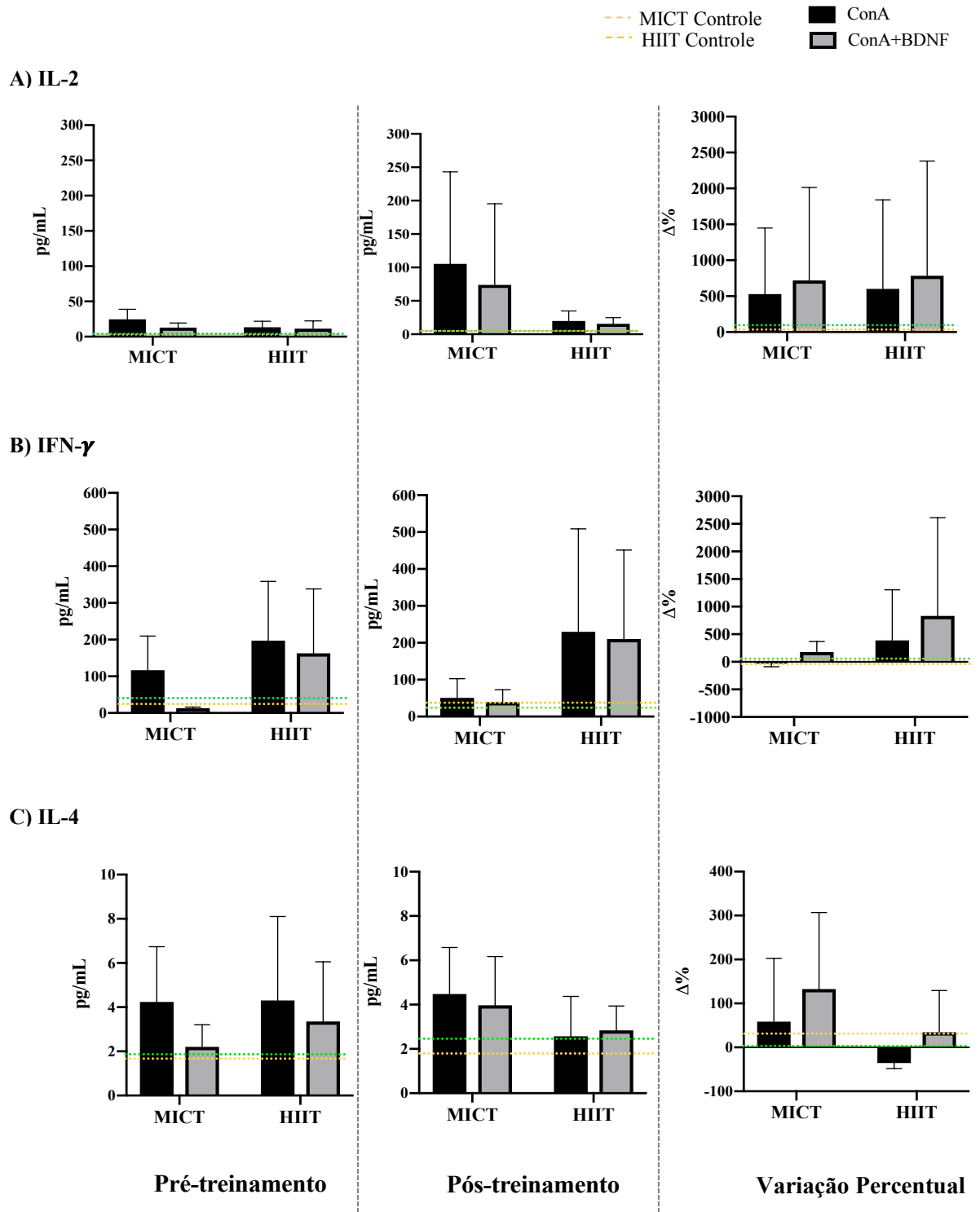
Sobre a resposta inflamatória da cultura de linfócitos, a Figura 24 demonstra que o estímulo inflamatório (ConA) foi capaz de aumentar a ativação destas células imunológicas com efeito principal para o estímulo (a presença ou ausência de ConA) na produção de IFN- γ ($F_{(1,12)}=6,165$; p -valor=0,029; $\eta^2=0,339$), embora para IL-2 ($F_{(1,14)}=4,322$; p -valor=0,056; $\eta^2=0,236$) e IL-4 ($F_{(1,12)}=4,543$; p -valor=0,054; $\eta^2=0,275$), o tamanho do efeito tenha sido grande. Para esta análise, que tem apenas o intuito de averiguar o funcionamento do estímulo ConA, os grupos MICT e HIIT foram unidos.

Figura 23. Respostas inflamatórias dos linfócitos – Controle vs. ConA



Com base nesses dados, verificamos se o tipo de treinamento exerceu diferentes respostas inflamatórias de linfócitos sob estímulos de ConA e BDNF. Entretanto, uma das limitações encontradas foi a não detecção de IFN- γ (ConA, n=01; ConA+BDNF, n=02) e IL-4 (ConA, n=01; ConA+BDNF, n=01) de alguns participantes do grupo MICT. A Figura 25 apresenta a produção de citocinas, pré- e pós-treinamento de MICT e HIIT, não apresentou diferença de período, grupo e interação período e grupo.

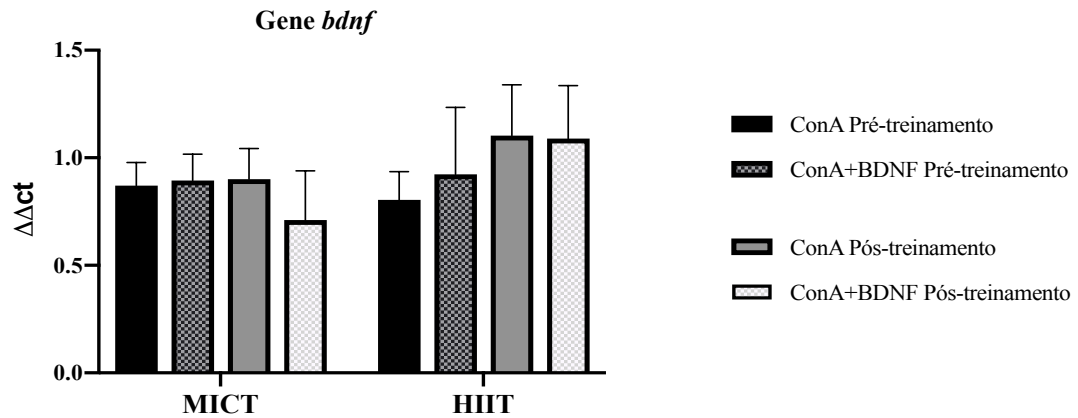
Figura 24 - Respostas inflamatórias dos linfócitos – ConA vs. ConA+BDN



MICT “ConA” (n=04); MICT “ConA+BDNF” (n=04); HIIT “ConA” (n=04); HIIT “ConA+BDNF” (n=04)

Em relação às influências dos estímulos de ConA e ConA+BDNF sobre a expressão gênica de BDNF, não foram encontradas diferenças significantes para o período, grupo e interação período e grupo (Figura 26).

Figura 25. Expressão e Tradução de BDNF



Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão. MICT (n=04); HIIT (n=04)

A quantificação intracelular proteica de mBDNF não apresentou diferença estatística de período, grupo ou interação período e grupo. A quantificação intracelular proteica de proBDNF não foi detectada pelo método empregado (ELISA), sendo que poucas amostras puderam ser identificadas (Tabela 13), sem os valores pré- e pós-treinamento corresponderem ao mesmo participante.

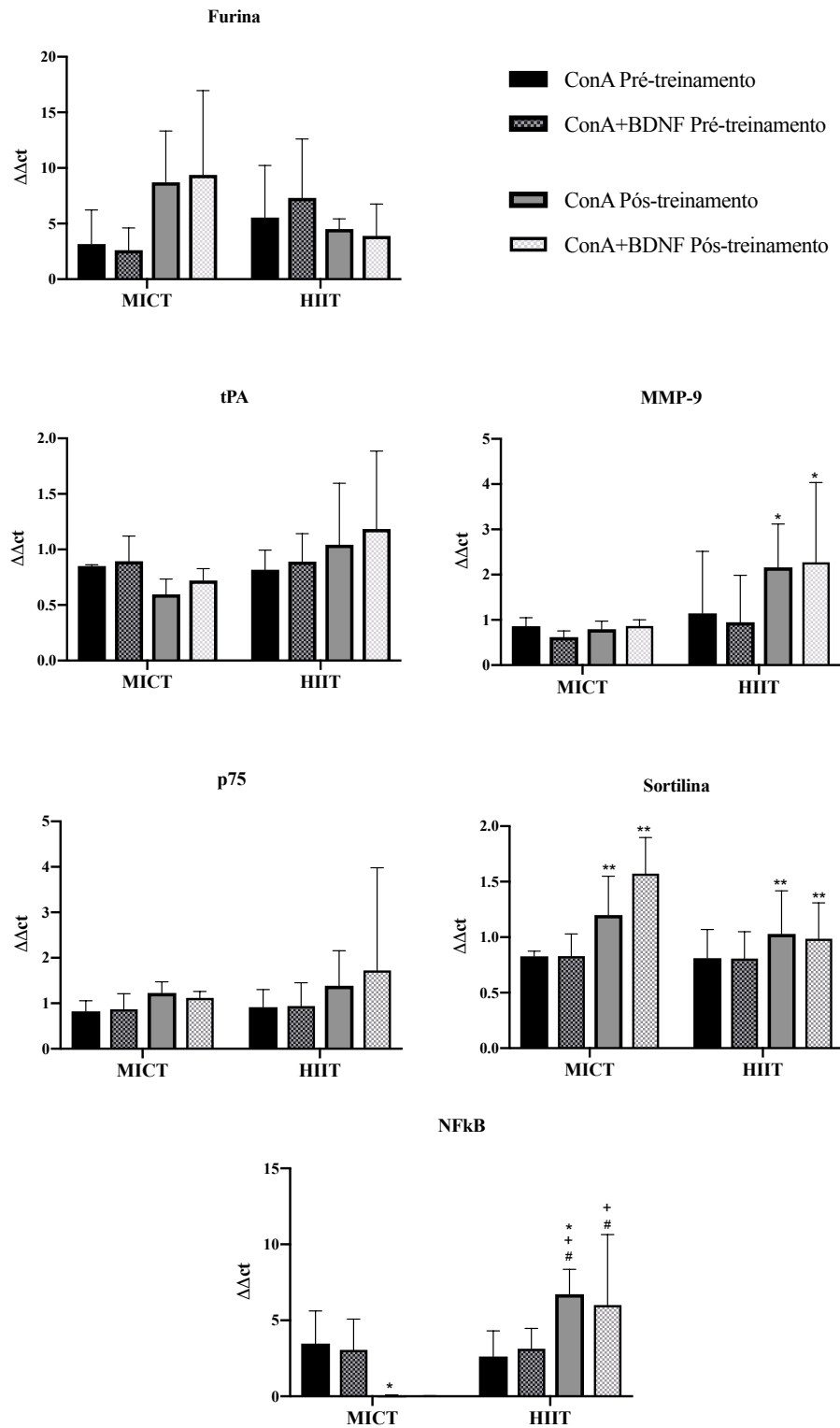
Tabela 13. Extração de isoformas de BDNF intracelular

Isoforma de BDNF	MICT (n=04)		HIIT (n=04)	
	Pré-treino	Pós-treino	Pré-treino	Pós-treino
mBDNF (mg/mL)				
ConA	2,981±1,88	3,362±1,719	5,984±3,440	4,984±2,291
ConA + BDNF	95,414±135,51	75,319±82,504	29,208±40,644	17,461±14,166
proBDNF (mg/mL)				
ConA	(n=03) 0.151±0.098	(n=02) 0.143±0.067	(n=03) 0.069±0.035	(n=2) 0.053±0.017
BDNF + ConA	(n=03) 0.182±0.176	(n=03) 0.172±0.131	(n=02) 0.053±0.017	(n=01) 0.182±0.000

Valores expressos em média± desvio padrão.

Uma vez que a obtenção de dados sobre proBDNF a partir de concentrações sanguíneas (soro) e de quantificação de proteína intracelular foi limitada, na tentativa de responder, de alguma forma, as questões levantadas nesta tese sobre esta isoforma de BDNF, foi realizada a expressão gênica de proteínas relacionadas a clivagem do proBDNF em mBDNF (furina, MMP-9 e tPA) bem como a expressão gênica do receptor de proBDNF (p75 e sortilina). Em adição, a expressão gênica de NFκB também foi analisada.

O gene *mmp-9* apresentou efeito principal para período ($F_{(1,12)}=14,880$; p -valor=0,002; $\eta^2=0,554$) e de interação período e grupo ($F_{(1,12)}=3,950$; p -valor=0,036; $\eta^2=0,495$) sendo que HIIT “ConA” (p -valor=0,009) e HIIT “ConA+BDNF” (p -valor=0,002) foram diferentes do pré- para o pós-treino, com maiores valores ao final da intervenção de exercício. O gene *sortilina* apresentou diferença significativa para o período ($F_{(1,12)}=19,600$; p -valor=0,001; $\eta^2=0,620$), com maiores valores após seis semanas de treinamento. Para o gene *nfkb*, houve efeito principal de interação entre período e grupo ($F_{(3,12)}=7,534$; p -valor=0,004; $\eta^2=0,653$), com diferença significativa entre pré- e pós-treino para os grupos MICT “ConA” (p -valor=0,033) e HIIT “ConA” (p -valor=0,014) e diferença significativa entre os grupos para MICT “ConA” vs. HIIT “ConA” (p -valor=0,014) e MICT “ConA” vs. HIIT “ConA+BDNF” (p -valor=0,030) e entre MICT “ConA+BDNF” vs. HIIT “ConA” (p -valor=0,014) e MICT “ConA+BDNF” vs. HIIT “ConA+BDNF” (p -valor=0,030) no período pós-treino. O gene *p75*, *furina* e *tpa* não apresentaram nenhuma diferença para o período, grupo e interação período e grupo (Figura 27).

Figura 26. Proteínas relacionadas às isoformas de BDNF: expressão gênica

*Efeito de interação período e grupo com pós-treinamento diferente do pré-treinamento para o mesmo tratamento e mesmo grupo; **Diferente de pré-treinamento para o mesmo tratamento e grupo; #Diferente do MICT “ConA” para o mesmo período; +Diferente do MICT “ConA+BDNF” para o mesmo período. MICT (n=04); HIIT (n=04)

8.8 Análise de correlação e regressão linear simples entre função cognitiva e variáveis relacionadas à inflamação

Na tabela 14 são mostradas as correlações e associações significantes entre variáveis de aptidão aeróbia, imunometabólicas e da função cognitiva após seis semanas de treinamento.

Tabela 14 – Associação entre variáveis da função cognitiva e aptidão aeróbio, imunometabólicos e composição corporal

Variáveis dependentes ($\Delta\%$)	Covariáveis ($\Delta\%$)	<i>r</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i> -valor	<i>r</i> ²
Completar Figuras	TMR	-0,569	-1,740	-2,588	0,021	0,324
Vocabulários	Gordura Subcutânea	-0,493	-1,344	-2,64	0,038	0,243
Cubos	VO ₂ max	0,541	0,866	2,877	0,009	0,293
Stroop Palavras	Gordura Subcutânea	-0,555	-0,872	-2,984	0,007	0,308
Arranjo de Figura	MLG	-0,574	9,041	-2,713	0,016	0,329
Códigos	MC	0,665	7,557	3,333	0,005	0,442
	Kcal/sessão	0,686	0,623	3,270	0,007	0,471
	VO ₂ max	0,502	0,478	2,395	0,028	0,252
	Leptina	-0,899	-0,279	-8,455	<0,001	0,808
Raciocínio Matricial	IL-6	-0,559	-0,267	-2,861	0,010	0,313
Dígitos	TNF- α	-0,534	-0,407	-2,680	0,015	0,285

Foram também analisadas as diferenças percentuais de todas as variáveis, porém não houve alterações estatísticas significantes.

9 DISCUSSÃO

O interesse pelo modelo de treinamento aeróbio realizado de forma intermitente em alta intensidade (HIIT) é crescente, parte deste interesse baseia-se nas evidências científicas que este tipo de exercício físico impõe, quando confrontado ao modelo tradicional de treinamento aeróbio realizado de forma contínua em intensidade moderada (MICT), benefícios à saúde (como descrito na seção 2.4). Entretanto, até o presente momento, ainda não existiam trabalhos científicos testando a hipótese se HIIT poderia reproduzir repostas similares ao MICT em relação a aspectos cognitivos concomitante a mudanças da composição corporal e perfil imunometabólico (em especial relacionado às isoformas de BDNF) de indivíduos com obesidade. Assim, o presente projeto de doutorado teve como objetivo geral verificar a influência de um protocolo de HIIT sobre variáveis morfológicas, imunometabólicas e função cognitiva de adultos com obesidade.

Com o intuito de obter amostra com características homogêneas, apenas jovens obesos do sexo masculino, sedentários, sem depressão, não-medicados e com o ensino médio completo puderam participar deste estudo. A Tabela 6 mostra que a randomização estratificada ocorreu de forma homogênea quanto a algumas características relacionadas à obesidade citadas na revisão de literatura. A partir desta informação, passaremos a discorrer os principais resultados.

Seis semanas de HIIT foram capazes de melhorar a aptidão aeróbia com aumento do VO_{2max} e V_{max} de forma similar ao MICT. Melhoras da aptidão aeróbia são importantes para adquirir benefícios relacionados à saúde, sendo que incrementos no VO_{2max} parecem estar relacionados ao aumento na sobrevida (WESTON, WISLØFF, COOMBES, 2014), principalmente porque maior capacidade aeróbia favorece à função dos diversos sistemas fisiológicos (seção 2.4). Além disso, é importante destacar que apesar de HIIT e MICT proporcionarem resultados finais equivalentes, em relação ao tempo de sessão de exercício, MICT e HIIT foram diferentes, mostrando que neste estudo, de fato, o HIIT mostrou-se “tempo-eficiente” tal como sugere Burgomaster *et al.* (2008) e Gillen e Gibala (2014)

Embora na literatura esta resposta já tenha sido de alguma forma elucidada (BATAKAN *et al.*, 2016; WESTON, WISLØFF, COOMBES, 2014), o protocolo de exercício utilizado neste estudo foi submetido à equiparação de carga de trabalho por meio do gasto energético considerando componentes aeróbio e anaeróbio existentes no modelo HIIT. Como descrito anteriormente, estudos que compararam MICT e HIIT utilizaram diversas alternativas de equiparação de carga, tais como tempo (ELMER *et al.*, 2016), distância (CABRAL-SANTOS *et al.*, 2015; NAVES *et al.*, 2018) e gasto energético, sem, porém, considerar o

metabolismo anaeróbio (VELLA, TAYLOR, DRUMMER, 2017; WINN *et al.*, 2019). Um recente estudo publicado por nosso grupo de pesquisa referente ao mesmo protocolo empregado no presente estudo, mostrou que a sessão de exercício HIIT possui contribuição de aproximadamente 30% de componente anaeróbio, ou seja, praticamente 1/3 do gasto energético de uma sessão. Caso este componente anaeróbio não tivesse sido considerado no cálculo do volume de treinamento, haveria um déficit de aproximadamente 85 kcal (aproximadamente 10 min) de cada sessão de exercício do grupo MICT (GEROSA-NETO *et al.*, 2019) e isto poderia afetar os resultados das demais variáveis investigadas aqui, como a composição corporal.

Neste parâmetro, MICT e HIIT foram capazes de reduzir de forma equivalente a massa corporal total, massa de gordura e sem alterações na massa livre de gordura após as seis semanas de treinamento. Estas alterações estão de acordo com algumas meta-análises que compararam MICT e HIIT em relação à adiposidade. Keating *et al* (2017) concluíram que estudos com duração entre 4-16 semanas, sem considerar uma população específica, mas que tiveram o gasto energético equalizado, obtiveram os mesmos benefícios sobre a massa de gordura, porém sem encontrar o efeito *time-efficient*. Por outro lado, Wewege *et al.* (2017), que compararam o impacto de MICT e HIIT sobre a composição corporal de adultos com sobrepeso ou obesidade, sugerem que o treinamento aeróbio realizado pelo menos em intensidade moderada é capaz de induzir a reduções significantes da massa de gordura e reduções de CC.

Ainda sobre a meta-análise de Wewege *et al.* (2017), os resultados mostraram que intervenções com aproximadamente 10 semanas reduziram 2kg de massa de gordura, especialmente quando realizado em esteira rolante e não em cicloergômetro. No presente estudo, seis semanas foram capazes de reduzir cerca de 1,4kg e 1,7kg de gordura corporal nos grupos MICT e HIIT, respectivamente. Esses dados, ainda que aparentemente de pequena magnitude, reforçam que mesmo sem um controle da ingestão alimentar, ainda assim, é possível reduzir a gordura corporal por meio da prática de exercício físico, embora orientações nutricionais/dietéticas possam potencializar esta resposta.

Em relação aos parâmetros de adiposidade abdominal, nenhum dos dois grupos reduziu a GI. Como descrito na revisão de literatura desta tese, a GI é considerada como uma das variáveis-chave para o surgimento de RI, portanto a diminuição da sua espessura era desejada. Meta-análises (ISMAIL *et al.*, 2012; VERHEGGEN *et al.*, 2016) confirmam o exercício aeróbio como método eficaz para diminuir esse tecido quando comparados com dieta e exercício resistido e isso pode ocorrer a partir de 4 semanas de treinamento. Porém, assim como ocorreu neste estudo, Sawyer *et al* (2016) não encontraram alterações da gordura visceral

(avaliada por DEXA) após oito semanas de MICT (75%FCmax, 30min, 180kcal/sessão) ou HIIT (10x 1:1 – 90%FCmax:25-50W, 240kcal/sessão) em cicloergômetro. Apesar da ausência nas reduções de GI, os participantes de HIIT e MICT deste estudo apresentaram diminuição na CC concomitante à gordura subcutânea, mostrando os efeitos do treinamento aeróbio sobre a gordura abdominal.

Wewege *et al.* (2017) encontrou que 10 semanas de MICT e HIIT reduziram por volta de 3cm da CC. No presente estudo, MICT e HIIT reduziram aproximadamente 1,65cm e 2,62cm de CC, respectivamente, após as seis semanas de treinamento. Uma vez que o exame de ultrassom não detectou reduções na GI, parte dessas alterações corresponderam à diminuição da gordura subcutânea. Comumente, a gordura abdominal subcutânea é reconhecida por sua característica predominantemente protetiva (IBRAHIM, 2010; MARINOU *et al.*, 2013), porém, estudos morfológicos mais aprofundados afirmam que, em sua camada mais profunda, abaixo da fâscia Scarpa, este depósito de tecido adiposo possui maior capacidade de expansão e forte correlação com desordens metabólicas de maneira similar à GI (MARINOU *et al.*, 2013). Assim, reduções da sua espessura podem ser relevantes para melhorar o perfil imunometabólico.

Acerca disto, não podemos ignorar a resposta sistêmica que o exercício proporciona, ou seja, outros locais de depósito de gordura, como coração, fígado e musculoesquelético, também são impactados pelo exercício. No estudo realizado por Kim *et al* (2009), 12 semanas de MICT conseguiu reduzir significativamente a espessura epicardial ventricular de indivíduos obesos de meia-idade ($49,4 \pm 9,6$ anos) que refletiu na melhora da pressão arterial sistólica e sensibilidade à insulina. Apesar de no presente estudo outros tipos de depósito de gordura não terem sido quantificados, os resultados obtidos por Kim *et al* (2009) levantam a possibilidade de que seis semanas de treinamento de MICT ou HIIT podem ter impactado, não somente o tecido adiposo epicardial, mas também o TAV de outras regiões além da GI, mesmo que em pequena proporção.

Uma outra questão em relação aos depósitos de gordura, está relacionada com a gordura ectópica, que é metabolicamente flexível, pois ao mesmo tempo que em maior quantidade corrobora para alterações como a RI e dislipidemia, frente ao exercício sua disponibilidade parece ser facilmente reduzida, melhorando o estresse metabólico e energético (LOHER *et al.*, 2016). Nesta perspectiva, a soma das pequenas reduções das diversas regiões do TAV e gordura ectópica pode ter corroborado para a melhora do perfil metabólico obtida neste estudo, uma vez que o nosso protocolo também melhorou a pressão arterial sistólica e RI

em ambos protocolos e AGL em MICT. Entretanto, são especulações as quais ainda precisam ser elucidadas em futuros estudos.

Em se tratando do perfil imunometabólico, HIIT proporcionou as mesmas respostas de MICT em relação a marcadores inflamatórios. Embora também fosse desejável que houvesse reduções de TNF- α , leptina e IL-6 e aumento de adiponectina e IL-10 nas concentrações de jejum após o período de treinamento, resultados semelhantes são encontrados em alguns estudos com protocolos similares utilizados nesta pesquisa. Ahmadizad *et al.* (2015), envolvendo participantes obesos e com sobrepeso, e Elmer *et al.* (2016), envolvendo participantes eutróficos sedentários, não obtiveram alterações nas concentrações de IL-6 e TNF- α após seis e oito semanas, respectivamente. Meta-análise publicada por Batacan *et al.* (2017), da mesma maneira, não encontrou efeitos de HIIT a curto- (<12 semanas) ou longo-prazo (>12 semanas) sobre de IL-6 e apenas um estudo foi encontrado reportando melhora nas concentrações de TNF- α de adultos obesos (homens e mulheres) de meia-idade. Estas evidências reforçam a conclusão do estudo de Elmer *et al.* (2016) sugerindo que as respostas inflamatórias ao exercício podem não ser comuns como a literatura tem reportado previamente.

Por outro lado, Vella, Taylor e Drummer *et al.* (2017), também com protocolo similar ao nosso, após oito semanas de treinamento, encontraram efeitos opostos para IL-6, com aumento no grupo HIIT e reduções no grupo MICT, ao passo que TNF- α não sofreu nenhuma alteração. No estudo de Gerosa-Neto *et al.* (2016), envolvendo indivíduos com IMC>25kg/m², por sua vez, o modelo HIIT (3x 4:4min, 90%FCmax, 3x/semana) foi eficaz para diminuir as concentrações de IL-6, porém, aumentar TNF- α , enquanto que o modelo MICT (70%FCmax, 30min, 5x/semana) foi eficaz para diminuir TNF- α ; além disso, em ambos os grupos houve a diminuição de adiponectina.

Barry *et al.* (2018) também não encontraram alterações nas concentrações sanguíneas de IL-6, IL-10 e TNF- α de indivíduos obesos submetidos a duas semanas de HIIT ou MICT, porém no tratamento *in vitro* com estímulos de LPS, os autores puderam identificar alterações nas respostas de IL-10 no nível celular, no qual o HIIT parece induzir a maiores prejuízos na habilidade deste marcador anti-inflamatório em inibir a produção de TNF- α .

Em relação à adiponectina e leptina, a meta-análise de García-Hermoso *et al.* (2017) envolvendo adolescentes obesos, mostrou que a adoção de programas de treinamento físico em ensaios clínicos randomizados são eficientes para aumentar adiponectina, porém quando realizados a longo-prazo, podem reduzir leptina concomitante a reduções de gordura corporal. Outra meta-análise, porém, envolvendo idosos obesos submetidos a treinamento aeróbio ou de

força (ROSTÁS *et al*, 2017), sugere que alterações nas concentrações de leptina parecem ocorrer quando há uma redução de 2-3kg de massa de gordura e que o aumento de massa muscular estaria mais relacionado com menores concentrações dessa adipocina. E, em relação à adiponectina, estes mesmos autores sugerem que seria necessário maiores reduções de gordura corporal total ou de TAV para aumentar suas concentrações (ROSTÁS *et al*, 2017). Entretanto, é importante salientar que o perfil imunológico de indivíduos idosos pode ser diferente das demais faixas etárias. Portanto, frente a estes estudos, é possível notar que as respostas crônicas do perfil inflamatório ainda são incipientes e juntamente com os resultados do presente estudo, incentivamos que pesquisas de curto- e longo-prazo voltados para estas questões sejam conduzidas.

Muito embora MICT e HIIT não tenham alterado as concentrações de jejum dessas citocinas, outros marcadores imunometabólicos apresentaram diferenças significantes e de respostas positivas. Como é possível notar na Tabela 10, as concentrações iniciais das variáveis metabólicas TAG, HDL, AGL, insulina e HOMA-IR em ambos os grupos estavam acima dos valores recomendados, confirmando, portanto que os nossos participantes, de fato, já estavam sofrendo prejuízos fisiopatológicos da condição de sedentarismo e obesidade. Diante disso, toda melhora proporcionada pelo exercício deve ser considerada.

Em relação ao perfil lipídico, existiu um efeito principal de grupo para TAG e isso pode ter ocorrido porque no grupo MICT havia mais participantes com GI>7cm do que em HIIT, apesar do teste de Qui-quadrado não ter apresentado diferença significativa no início do estudo. Ainda sobre o perfil lipídico, MICT foi capaz de reduzir AGL após seis semanas de treinamento e apesar dos valores pré-treinamento estarem sutilmente mais elevados (sem diferença estatística) sugerimos que estes resultados podem ser reflexo de adaptações que o modelo MICT proporciona por possuir maior natureza oxidativa que HIIT. Assim, redução da concentração de AGL no grupo MICT pode estar relacionada com maior captação muscular com o intuito de restaurar os estoques de TAG intramuscular que foram utilizados durante exercício (LANZI *et al*. 2015).

Entretanto, vale ressaltar que o teste de post-hoc indicou efeito principal para período de MICT, sinalizando MICT reduziu AGL em maior magnitude. Essa afirmação pode ser levada em conta, uma vez que tanto MICT como HIIT foram capazes de reduzir as concentrações de insulina. O excesso de AGL parece prejudicar a ação da enzima degradadora de insulina (HAMEL, UPWARD, BENNETT, 2003), assim, uma vez que houve redução da concentração desta molécula lipídica, ocorreu melhora da sensibilidade a ação daquele hormônio. Outro ponto que merece destaque, é que redução nas concentrações de AGL reflete

positivamente na diminuição de ativação de células imunológicas e produção de citocinas pró-inflamatórias (Figura 7).

De fato, melhora da sensibilidade à insulina é confirmada através da redução dos valores de HOMA-IR após o período de treinamento HIIT e MICT. Como, também descrito na revisão de literatura desta tese, a RI é outra alteração metabólica chave pois está relacionada com o surgimento de comorbidades da obesidade. Portanto, reduções deste parâmetro, mesmo que sutis, vindas da prática de exercício físico, mostra que de fato mudanças para um estilo de vida fisicamente ativo possui papel singular para a melhora da saúde metabólica. Neste contexto, os dois tipos de modalidade de treinamento aeróbio proporcionaram resultados com o mesmo impacto, inclusive sobre as variáveis da função cognitiva.

Sobre as concentrações de cortisol, os resultados deste estudo mostraram que o MICT levou ao aumento deste hormônio após as seis semanas, enquanto que HIIT não alterou estatisticamente. Dados em publicações científicas são escassos abordando comparação de tipos de modelos de treinamento aeróbio e mais escassos ainda quando relacionados à população obesa. Um estudo com mulheres com $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ comparou MICT (65% VO_2max , 40min, 4x/semana) e HIIT (60x 8s:12s – “all-out”: descanso passivo, 4x/semana) e não encontrou mudanças nas concentrações de cortisol após cinco semanas de intervenção de exercício (KONG *et al.*, 2016). Por outro lado, estudo de Foss *et al.* (2014), envolvendo indivíduos obesos (homens e mulheres) e diversidade de exercício físicos (caminhadas ao ar livre, treinamento combinado de intensidade moderada para intensa, reeducação alimentar e terapia cognitiva) que visava mudança de estilo de vida, verificou que esse tipo de intervenção resultou em aumento nas concentrações de cortisol após 22 semanas, quando comparados com o grupo controle.

A primeira função do cortisol em resposta ao exercício é o aumento da disponibilidade de substratos energéticos, tanto durante como no período de recuperação pós-exercício. Além disso, o treinamento físico pode levar a adaptações das respostas agudas do eixo HPA frente a sessão de exercício (ANDERSON, WIDEMAN, 2017). Chen *et al.* (2017) relatam que o exercício crônico, sem citar tipo, volume e intensidade, é capaz de aumentar as concentrações basais de cortisol, o que de fato ocorreu no grupo MICT. Embora, à primeira vista este resultado pareça questionável e até mesmo gere um desconforto, uma vez que, inicialmente, era esperado que a concentração de tal variável fosse reduzida, Chen *et al.* (2017) defendem que este aumento, como resposta do treinamento físico crônico, é benéfico pois ativa vias dopaminérgicas do córtex pré-frontal que corroboram para o melhor funcionamento do *feedback* negativo do eixo HPA (que encontra-se alterado no estresse crônico) além de favorecer outras regiões cerebrais, principalmente as do sistema límbico, com melhor regulação

do humor e cognição. Em relação a ausência de aumento de cortisol no grupo HIIT, levantamos a possibilidade de outros tipos de adaptações (talvez na quantidade e sensibilidade dos receptores e vias de sinalização) mas que também culminaram na melhora da função cognitiva. Entretanto, são apenas especulações que precisam ser esclarecidas.

Um outro fator que possui relação com as funções cerebrais é o BDNF. Inúmeros estudos mostram que BDNF é uma neurotrofina importante para a saúde neuronal e, como descrito na revisão de literatura, esta proteína parece estar em concentrações reduzidas em indivíduos obesos (KAUR *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2014) podendo estar relacionado com os desajustes imunometabólicos. O que a literatura científica ainda dispõe escassamente é o quanto que a condição fisiopatológica da obesidade poderia influenciar nas isoformas de BDNF.

O mBDNF é a versão mais abundante enquanto que proBDNF encontra-se em proporções menores (JIANG *et al.*, 2017; MATSUMOTO *et al.*, 2016). No presente estudo, as concentrações de mBDNF pré-treinamento (aproximadamente 14ng/ml; Tabela 12) encontraram-se com valores intermediários quando comparados com outros estudos envolvendo indivíduos obesos e indivíduos eutróficos. No estudo de Lee *et al.* (2014), os adolescentes obesos apresentaram concentrações de BDNF (as isoformas não foram discriminadas) de aproximadamente 8ng/ml. Por outro lado, em adultos obesos meia-idade o valor encontrado foi aproximadamente 25ng/ml (KAUR *et al.*, 2016), enquanto que no estudo de Antunes *et al.* (2019), com homens eutróficos com diferentes condicionamentos físicos os valores variaram entre 26-33ng/ml. Em relação ao proBDNF, apenas um estudo foi encontrado com indivíduos obesos (adultos meia-idade, homens e mulheres) no qual reportou concentrações basais de aproximadamente 3ng/ml (Vigna *et al.*, 2019) e que são bem similares aos valores encontrados no presente estudo ($\cong$ 2-3ng/ml; Tabela 12 e Figura 22). Porém, o estudo de Vigna *et al.* (2019) avaliou respostas de níveis de depressão e humor e não houve intervenção com exercício físico.

Embora seis semanas de treinamento no presente estudo não tenham sido suficientes para aumentar as concentrações de jejum de mBDNF, nossos resultados estão de acordo com os resultados de Griffin *et al.* (2011) que também não detectaram aumento após cinco semanas de intervenção em adultos jovens eutróficos sedentários. Diferentemente, estudos crônicos com mais de 12 semanas mostraram um aumento em indivíduos portadores de doenças relacionadas a concentrações reduzidas de BDNF (CHO *et al.*, 2014; GOMES *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2014). Isto sugere que a duração do período de treinamento parece ser um fator determinante para o aumento de mBDNF basal. Além disso, a quantidade do gasto energético da sessão também deve ser investigada, ou seja, talvez sessões com maior

gasto energético sejam mais eficientes em aumentar as concentrações de mBDNF, como no estudo de Seifert *et al.* (2010) cujas sessões tinham gasto de 600kcal, visto que na presente tese o gasto/sessão foi aproximadamente 300kcal.

Em contrapartida, o protocolo HIIT mostrou ser eficaz para aumentar mBDNF frente às respostas do exercício agudo após as seis semanas de treinamento, similarmente ao MICT. Embora, no presente estudo, estatisticamente as concentrações “pós-sessão” não tenham sido estatisticamente diferentes da “pré-sessão” em ambos períodos (pré- e pós-treinamento), trabalhos prévios (ANTUNES *et al.*, 2019; CABRAL-SANTOS *et al.*, 2016; SAUCEDO-MARQUEZ *et al.*, 2015) deixam claro que existe um aumento considerável de mBDNF em resposta à sessão aguda de exercício. Assim, sugerimos que esses “pulsos” de liberação de mBDNF devido ao exercício podem ter contribuído para o desenvolvimento de ambiente neuronal mais saudável, o que pode ter favorecido, mesmo que indiretamente, para melhora da função cognitiva e do humor destes participantes.

As concentrações de proBDNF, por sua vez, não se alteram estatisticamente em nenhuma das condições analisadas, contrariando a nossa hipótese inicial. Todavia, este resultado é relevante porque dá indícios que o proBDNF parece ter uma resposta fisiológica diferente ao mBDNF. Futuras pesquisas precisam ser realizadas para confirmar esta resposta bem como os mecanismos envolvidos.

Ainda sobre BDNF, este projeto testou possível influência desta neurotrofina sobre as respostas inflamatórias de linfócitos. Entretanto, como é possível notar, tais respostas inflamatórias do meio de cultura (Figura 25), expressão de BDNF (Figura 26) e tradução de mBDNF e proBDNF (Tabela 13) não apresentaram diferença significativa, além da perda de algumas amostras na análise do meio de cultura e tradução de proBDNF. Assim, os comentários quanto aos resultados da análise *in vitro* serão, na sua maior parte, especulativos, especialmente na ausência de diferença estatística.

Como é possível notar na Figura 24, o estímulo de ConA, um potente ativador de células T, foi capaz de aumentar a produção de IFN- γ , IL-2 e IL-4 em relação às amostras Controle (sem ConA). Linfócitos T dos participantes do grupo MICT e HIIT foram, assim, incubados com a ConA e com ConA conjugado com recombinante de BDNF (ConA+BDNF) a fim de verificar se a presença de BDNF seria capaz de atenuar ou não respostas inflamatórias (Figura 25). A nossa hipótese inicial para este experimento era que “ConA+BDNF” atenuaria, entretanto, tal resposta não apresentou diferença estatística. Apesar disso, se apenas observarmos o comportamento dos dados apresentados na Figura 25, parece que na presença de BDNF as citocinas de característica pró-inflamatória (IL-2 e IFN- γ) foram produzidas

sutilmente em menor escala quando comparados com o estímulo “ConA” nos dois grupos de treinamento, enquanto que na produção de IL-4 esta atenuação não ocorreu após o treinamento no HIIT. Por outro lado, se dirigirmos a atenção quanto ao tipo de treinamento e não mais aos efeitos de BDNF, parece que o MICT pode ter gerado uma resposta mais anti-inflamatória com menor valor de IFN- γ e maiores valores de IL4 após as seis semanas de treinamento em relação ao HIIT. Reforçando esta especulação, poderíamos considerar, novamente, o aumento significativo da expressão do gene *nfkB* que ocorreu apenas em HIIT (Figura 27) após o período de treinamento.

Quanto à expressão gênica e tradução de BDNF e expressão de proteínas relacionadas a sua clivagem e ao receptor de proBDNF a Tabela 15 apresenta um resumo do comportamento dos genes (baseado na Figura 27 e Tabela 13) para facilitar a compreensão:

Tabela 15 – Comportamento da expressão e tradução pós-treinamento

Variável	Estímulo	MICT	HIIT
Expressão BDNF	ConA	↔	↑
	ConA+BDNF	↓	↑
Expressão NFκB	ConA	↓	↑*
	ConA+BDNF	↓	↑*
Expressão Furina	ConA	↑	↓
	ConA+BDNF	↑	↓
Expressão tPA	ConA	↓	↑
	ConA+BDNF	↓	↑
Expressão MMP-9	ConA	↓	↑*
	ConA+BDNF	↓	↑*
Expressão p75	ConA	↑	↑
	ConA+BDNF	↑	↑
Expressão Sortilina	ConA	↑*	↑*
	ConA+BDNF	↑*	↑*
Quantificação proteica mBDNF	ConA	↑	↓
	ConA+BDNF	↓	↓

*Diferença estatística com maiores valores em relação ao pré-treinamento

Especificamente em relação a expressão de BDNF, parece que, independente do estímulo, HIIT aumentaria a transcrição deste gene. Isso aparenta ser verdade, porque a expressão de NFκB (que é um dos fatores de transcrição de citocinas pró-inflamatórias, também o é de BDNF) aumenta estatisticamente somente neste grupo. Quanto ao local de clivagem,

MICT e HIIT parecem se diferenciar, isso porque em MICT haveria maior expressão de furina (enzima de clivagem de proBDNF para mBDNF localizada nas vesículas, portanto intracelular), enquanto que em HIIT haveria aumento de expressão de tPA e MMP-9 (enzimas de clivagem de proBDNF para mBDNF que atuam extracelularmente). Estes resultados, justificariam, em partes, uma quantidade reduzida de mBDNF em HIIT e aumentada no MICT, na análise das proteínas totais pós-treinamento (com estímulo ConA, Tabela 13), uma vez que a quantidade dessas proteínas se refere a concentrações intracelulares.

Sobre proBDNF, através dos dados obtidos pela análise de quantificação de proteína intracelular, não foi possível sondar o seu comportamento, exceto pela evidência de que tanto MICT como HIIT terem aumentado estatisticamente a expressão gênica de sortilina, uma proteína diretamente relacionada ao receptor p75 e responsáveis por ativar vias apoptóticas. Entretanto, como descrito há alguns parágrafos acima, em relação aos resultados moleculares, são um esboço de proposições, já que apenas MMP-9, sortilina e NFκB apresentaram diferença estatística.

Finalmente, a partir da exposição dos resultados referentes às variáveis morfológicas e imunometabólicas, além dos componentes fisiológicos, passaremos a discutir se as alterações destas variáveis influenciaram ou não na função cognitiva. Como pudemos notar, a melhora da cognição de fato ocorreu no presente estudo, independente do tipo de treinamento, mostrando que HIIT também exerce impactos similares ao MICT. “Completar figuras”, “Códigos”, “informações”, “Cubos” e “Stroop” são subtestes que avaliam atenção, memória declarativa e não declarativa e, portanto, a de longo-prazo também, além das funções executivas controle inibitório, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho, tomada de decisão e raciocínio, e tiveram aumento do desempenho, com maiores pontuações e, no caso do teste de Stroop, melhora do tempo. Em adição, embora não sendo uma variável de foco deste estudo, mas de alguma forma poderia interferir nos aspectos cognitivos, o humor também foi avaliado e apresentou melhoras nos fatores “Tensão” e “Raiva”, que tiveram suas pontuações reduzidas após seis semanas de treinamento.

De acordo com os estudos apresentados na revisão de literatura, os resultados obtidos em relação a função cognitiva parecem estar relacionados com a melhora de todos os parâmetros que treinamento aeróbio deste estudo proporcionou, independente do modelo, uma vez que variáveis como aptidão aeróbia ($VO_2\text{max}$ e V_{max}), composição corporal (massa corporal total, massa de gordura, reduções da gordura abdominal), bem como aquelas relacionadas com a RI (insulina e HOMA-IR) obtiveram melhores respostas.

A Tabela 14 mostra as correlações e a força das associações entre variáveis morfológicas, imunometabólicas e fisiológicas que possivelmente impactaram as respostas cognitivas. Como é possível notar, diferente do que era esperado, as variáveis metabólicas como HOMA-IR, cortisol e isoformas de BDNF não apresentaram correlação/associação com nenhuma variável cognitiva. A falta de correlação de mBDNF com os subtestes também existiu no estudo de Wilkosc *et al.* (2016) em adultos eutróficos, quando se comparou BDNF com memória. Apenas leptina, IL-6 e TNF- α apresentaram associação com os testes “códigos”, “raciocínio matricial” e “spam de dígitos”, respectivamente. Os demais subtestes se associaram com variáveis morfológicas e fisiológicas, mostrando que talvez, em uma intervenção de curto-prazo, como foi neste estudo, tais variáveis parecem estar relacionadas com um melhor desempenho da função cognitiva, embora, se considerarmos que a melhora do perfil imunometabólico como reduções da RI e AGL é sistêmica e, portanto, se estende ao SNC, além das respostas agudas de cada sessão de exercício, como no caso de mBDNF, podemos afirmar que este conjunto de respostas imunometabólicas pode ter atuado, mesmo que indiretamente, na melhora da cognição após as seis semanas de treinamento. Portanto, mais estudos são necessários para esclarecer essa associação.

Este estudo possui algumas limitações. Primeira, devido ao desenho experimental e a grande quantidade de avaliações, não foi possível obter um maior recrutamento de participantes, entretanto, a grande maioria das variáveis apresentadas contemplou o número de participantes de acordo com o cálculo do tamanho da amostra para GI (número total=14). Segundo, a falta de estudos científicos com a mesma população e modelo de treinamento dificultou o embasamento teórico para alguns resultados, como no caso das isoformas de BDNF, bem como a relação com as variáveis cognitivas na população obesa neste modelo de treinamento aeróbico. Terceira, em relação às análises moleculares houve dificuldade de se obter mais amostras devido à sua complexidade de execução e processamento para obtenção dos dados, limitando a obtenção de resultados mais sólidos.

Apesar dessas limitações, acreditamos que o objetivo principal deste projeto foi, em sua maior parte, esclarecido.

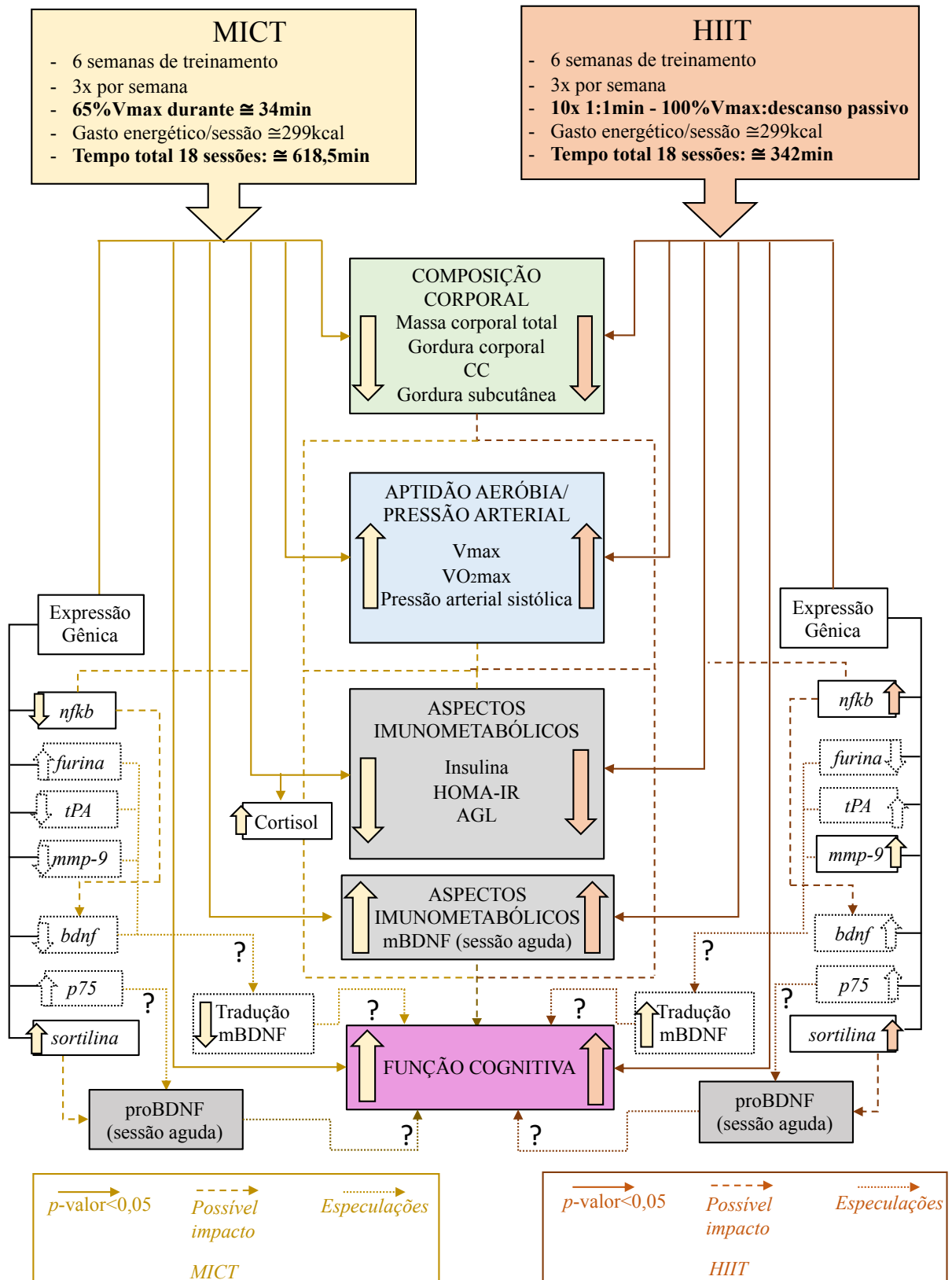
O presente projeto de doutorado pôde esclarecer o impacto do HIIT sobre variáveis morfológicas, imunometabólicas e cognitivas na população obesa:

- a) HIIT é tão eficaz como MICT para reduzir massa corporal total, massa de gordura e gordura abdominal através da diminuição do diâmetro da cintura e espessura de gordura subcutânea. Além disso, assim como o MICT, o HIIT não foi capaz de reduzir a gordura visceral após seis semanas de treinamento;

- b) HIIT é tão eficaz como o MICT para melhorar a resistência à ação da insulina de forma sistêmica, bem como aumentar as concentrações sanguíneas de mBDNF frente à sessão aguda de exercício, além produzir as mesmas respostas nas concentrações séricas de proBDNF. O HIIT também é capaz de reduzir AGL, porém o MICT parece reduzir em maior magnitude pela sua própria natureza mais oxidativa. Em relação ao cortisol, o HIIT não responde igual ao MICT, porém isso aparentemente, parece não ter sido uma desvantagem, uma vez que nos demais parâmetros como cognição, o HIIT produziu os mesmos benefícios. Tanto HIIT como MICT não alteraram as concentrações sanguíneas de citocinas;
- c) HIIT parece impactar de maneira diferente ao MICT em relação a respostas inflamatórias de linfócitos sob estímulos inflamatório e de recombinante de BDNF, interferindo na expressão gênica de BDNF e das proteases relacionadas com a clivagem de proBDNF em BDNF. MICT, aparentemente, tende a ser mais anti-inflamatório, atenuando a expressão de BDNF, ao contrário de HIIT que parece tender a expressar mais BDNF a fim de combater um ambiente mais pró-inflamatório (maior expressão de NFκB); além disso, a clivagem de proBDNF em mBDNF parece ocorrer em maior magnitude intracelular no MICT (maior expressão de furina) e extracelular em HIIT (maior expressão de tPA e MMP-9). Em adição, os dois tipos de treino parecem aumentar a expressão de sortilina o que pode propiciar a maior ativação de vias de apoptose;
- d) Através de todas respostas morfológicas, fisiológicas, imunometabólicas e moleculares, HIIT foi eficaz para melhorar o desempenho cognitivo de forma equivalente ao MICT, com influência direta de variáveis morfológicas e fisiológicas, mas com possível influência indireta das melhoras imunometabólicas.

Frente a estes resultados, sugerimos que de forma prática, HIIT pode ser adotado como uma alternativa ao treinamento aeróbio contínuo de intensidade moderada para o tratamento da obesidade, uma vez que parâmetros fisiopatológicos como o excesso de gordura abdominal, RI e AGL foram melhorados, o que pode ter contribuído positivamente para desempenho do autocontrole, memória de trabalho, atenção, raciocínio e velocidade de processamento. A Figura 28 traz a síntese dos resultados encontrados nesta tese.

Figura 27 – Síntese de resultados



10 CONCLUSÃO

Assim, o treinamento aeróbio intermitente de alta intensidade produz respostas equivalentes na maioria dos parâmetros relacionados a composição corporal, imunometabolismo e função cognitiva em relação ao tradicional treinamento aeróbio contínuo de intensidade moderada, porém com a vantagem de produzir os mesmos benefícios em um menor tempo de sessão de exercício.

Entretanto, ainda são necessários muito mais avanços nesta linha de pesquisa para suprir as lacunas e questões levantadas ao longo da discussão desta tese.

REFERÊNCIA

- ABIPEME. Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado. Proposição para um Novo Critério de Classificação Sócio-Econômica. São Paulo: Mimeo, 1978. Dados Com Base no Levantamento Sócio Econômico – 2000 – IBOPE.
- AHMADIZAD, S., *et al.* *The effects of short-term high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on plasma levels of nesfatin-1 and inflammatory markers.* **Horm Mol Biol Clin Investig.** 21(3):165-73; 2015. doi: 10.1515/hmbci-2014-0038.
- ANDERSON, T., WIDEMAN, L. *Exercise and the Cortisol Awakening Response: A Systematic Review.* **Sports Med Open.** 10;3(1):37; 2017. doi: 10.1186/s40798-017-0102-3.
- ANTL-WEISER W. *The anthropomorphic figurines from Willendorf.* **Wiss Mitt Niederösterr Landesmuseum.** 19: 19–30; 2008.
- ANTUNES, B.M., *et al.* *Short-time high-intensity exercise increases peripheral BDNF in a physical fitness-dependent way in healthy men.* **Eur J Sport Sci.** 4:1-8; 2019. doi: 10.1080/17461391.2019.1611929.
- APOSTOLOPOULOS, V., *et al.* *The Complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity.* **Mol Nutr Food Res.**60(1):43-57; 2016. doi: 10.1002/Mnfr.201500272.
- ASSIS, G. G. de., ALMONDES, K. M. de. *Exercise-dependent BDNF as a modulatory factor for the executive processing of individuals in course of cognitive decline. a systematic review.* **Front. Psychol.** 8, 584; 2017.
- ASHBY, F.G., O'BRIEN, J.B. *Category learning and multiple memory systems.* **Trends Cogn Sci.** 9(2):83-9; 2005.
- BANICH MT. *Executive FunctionThe Search for an Integrated Account.* **Current Directions in Psychological Science** 18(2):89-94; 2009. doi: 10.1111/j.1467-8721.2009.01615.x
- BARDE, Y.A., EDGAR, D., THOENEN, H. *Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain.* **EMBO J.**1:549–553; 1982.
- BARHA, C.K., *et al.* *Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans.* **Front Neuroendocrinol.** 46, 71-85; 2017. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.04.002
- BARRY, J.C., *et al.* *Short-term exercise training reduces anti-inflammatory action of interleukin-10 in adults with obesity.* **Cytokine.**111:460-469; 2018. doi: 10.1016/j.cyto.2018.05.035. Epub 2018 Jun 6.

- BASSETT DS, MATTAR MG. *A Network Neuroscience of Human Learning: Potential to Inform Quantitative Theories of Brain and Behavior*. **Trends Cogn Sci**. 21(4):250-264; 2017. doi: 10.1016/j.tics.2017.01.010.
- BATACAN, R.B.; *et al*. *Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies*. **Br J Sports Med**. 51(6):494-503; 2017. doi: 10.1136/Bjsports-2015-095841.
- BAYAS, A., *et al*. *Modulation of cytokine mrna expression by brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor In Human Immune Cells*. **Neurosci Lett**. 2;335(3):155-8; 2003.
- BEGLIUOMINI, S., *et al*. *Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm*. **J Endocrinol**. 197, pp. 429-435; 2008.
- BLAIR, S.N., BRODNEY, S. *Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and reaserch issues*. **Med Sci Sports Exerc**. 31:646-662; 1996.
- BLUM, R., KONNERTH, A. *Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions*. **Physiology** (Bethesda) 20:70–78; 2005.
- BOUASSIDA, A., *et al*. *Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise*. **Br J Sports Med**. 44(9):620-30; 2010. doi: 10.1136/bjism.2008.046151.
- BOYNE ,P., *et al*. *Exercise intensity affects acute neurotrophic and neurophysiological responses poststroke*. **J Appl Physiol** (1985). 1;126(2):431-443; 2019. doi: 10.1152/jappphysiol.00594.2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2017**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, 2019.
- BRAUN, K.P. *Preventing cognitive impairment in children with epilepsy*. **Curr Opin Neurol**. 30(2):140-147; 2017. doi: 10.1097/WCO.0000000000000424
- BREDELLA, M.A., *et al*. *Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa*. **Obesity** (Silver Spring).18(11):2227-33; 2010. doi: 10.1038/oby.2010.5.
- BURGOMASTER, K.A. *et al*. *Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans*. **J. Physiol**. V.586 N.1, P.151–160. 2008. Doi:10.1113/Jphysiol.2007.142109.
- CABRAL-SANTOS, C., *et al*. *Impact of High-intensity Intermittent and Moderate-intensity Continuous Exercise on Autonomic Modulation in Young Men*. **Int J Sports Med**.37(6):431-5; 2016. doi: 10.1055/s-0042-100292. Epub 2016 Mar 7.

CABRAL-SANTOS, C., *et al.* *Similar Anti-Inflammatory Acute Responses from Moderate-Intensity Continuous and High-Intensity Intermittent Exercise.* **J Sports Sci Med.** 24;14(4):849-56; 2015. eCollection 2015 Dec.

CABRAL-SANTOS, C., *et al.* *Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: A systematic review.* **J Cell Physiol.** 7.; 2018. doi: 10.1002/jcp.27920.

CASTRO, S. L., CUNHA, L. S., MARTINS, L. [On-Line]. teste stroop neuropsicológico em português. disponibilizado por laboratório de fala da faculdade de psicologia da universidade do porto. 2000. Em [Http://Www.Fpce.Up.Pt/Labfala](http://www.fpce.up.pt/Labfala)

CATTANEO, A., *et al.* *The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders.* **Transl Psychiatry.** 22;6(11):e958; 2016. doi: 10.1038/tp.2016.214.

CHAO, M.V. *Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways.* **Nat Rev Neurosci** 4:299–309; 2003.

CHATZIGEORGIOU, A., *et al.* *Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation.* **Diabetologia.** 55(10):2583-2592; 2012. doi: 10.1007/S00125-012-2607-0.

CHEN, C., *et al.* *The exercise-glucocorticoid paradox: How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels.* **Front. Neuroendocrinol.**44:83–102; 2017.

CHO, H.C., *et al.* *Effects of combined exercise on cardiovascular risk factors and serum BDNF level in mid-aged women.* **J Exerc Nutrition Biochem.** 18, 61-7; 2014. doi: 10.5717/jenb.2014.18.1.61

CILDIR, G., AKINCILAR, S.C., TERGAONKAR, V. *Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage.* **Trends Mol Med.**19(8):487-500; 2013. doi: 10.1016/J.Molmed.2013.05.001.

COHEN, J. *A power primer.* **Psychol Bull.** 112(1):155-159; 1992.

COSTIGAN, S.A., *et al.* *High-Intensity Interval Training for Cognitive and Mental Health in Adolescents.* **Med Sci Sports Exerc.** 48(10):1985-93; 2016. doi: 10.1249/MSS.0000000000000993.

DAVIES AM, THOENEN H, BARDE YA. *The response of chick sensory neurons to brain-derived neurotrophic factor.* **J Neurosci.** 6:1897–1904; 1986.

DAMIRCHI, A., *et al.* *Influence of aerobic training and detraining on serum bdnf, insulin resistance, and metabolic risk factors in middle-aged men diagnosed with metabolic syndrome.* **Clin J Sport Med;** 2(6), 513–518; 2014.

DIAMOND, A. *Executive functions.* **Annu. Rev. Psychol.,** 64:135-168; 2013.

DONNELLY, J.E. *et al.* *American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of*

weight regain for adults. **Med Sci Sports Exerc.** 41(2):459-71; 2009. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181949333. Erratum in: *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jul;41(7):1532.

DUAN, W., *et al.* Reversal of Behavioral and Metabolic Abnormalities, and Insulin Resistance Syndrome, by Dietary Restriction in Mice Deficient in Brain-Derived Neurotrophic Factor. **Endocrinology**, 144(6):2446–2453. 2003. doi:10.1210/en.2002-0113

DRIGNY, J., *et al.* Effect of interval training on cognitive functioning and cerebral oxygenation in obese patients : a pilot study. **J Rehabil Med.** 46:1050–1054. 2014. doi: 10.2340/16501977-1905.

EDWARDS, L.M., *et al.* Short-term consumption of a high-fat diet impairs whole-body efficiency and cognitive function in sedentary men. **FASEB J.** 25(3):1088-96; 2011. doi: 10.1096/fj.10-171983. Epub 2010 Nov 24.

EGGER, G., SWINBURN, B. An "ecological" approach to the obesity pandemic. **BMJ.** 23;315(7106):477-80; 1997.

EKNOYAN G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. **Adv Chronic Kidney Dis.** 13(4):421-7; 2006.

ELMER, D.J., *et al.* Inflammatory, lipid, and body composition responses to interval training or moderate aerobic training. **Eur J Appl Physiol.** 116(3):601-9; 2016. doi: 10.1007/s00421-015-3308-4.

ENETTE, L., *et al.* Effect of Interval and Continuous Aerobic Training on Basal Serum and Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Values in Seniors: A Systematic Review of Intervention Studies. **Rejuvenation Res.** 20(6):473-483; 2017. doi: 10.1089/rej.2016.1886.

FAGUNDO, A.B., *et al.* Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. **Plos One.** 7(8):E43382; 2012. doi: 10.1371/Journal.Pone.004338.

FALUDI, A.A., *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, 109(2), supl. 1, p. 1-76, Aug. 2017. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2017001100001&lng=en&nrm=iso>. access on 08 May 2019. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170121>.

FAUCHAIS, A.L., *et al.* Role of endogenous brain-derived neurotrophic factor and sortilin in b cell survival. **The Journal Of Immunology.** 181:3027-3038. 2008.

FERREIRA, L.O., ZANINI, D.S. A importância do tempo na avaliação da função executiva e inteligência de crianças e adultos. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, São Paulo, 13(2):48-62; 2013.

FERRIS, L.T., WILLIAMS, J.S., SHEN, C.L. *The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function.* **Med Sci Sports Exerc.** 39(4):728-34; 2007.

FOLTRAN, R.B., DIAZ, S.L. *BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin?* **J Neurochem.** 138(2):204-21; 2016. doi: 10.1111/jnc.13658.

FOSS, B., *et al.* *Exercise Can Alter Cortisol Responses in Obese Subjects.* **JEPonline**;17(1):67-77; 2014.

FUCHO, R., *et al.* *Metabolic impact of body fat distribution.* **J Endocrinol Invest.** 25(10):876-83; 2002.

FURUNCUGLU, Y., *et al.* *How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study.* **Eur Rev Med Pharmacol Sci.** 20(7):1300-6; 2016.

GADDE, K.M., *et al.* *Obesity: Pathophysiology and Management.* **J Am Coll Cardiol.** 2;71(1):69-84; 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.011.

GARCÍA-HERMOSO, A., *et al.* *Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials.* **Int J Obes (Lond).**41(4):475-482; 2017. doi: 10.1038/ijo.2016.230. Epub 2016 Dec 26.

GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS; *et al.*, *Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years.* **N Engl J Med.** 6;377(1):13-27; 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.

GELONEZE, B., *et al.* *The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study.* **Diabetes Res Clin Pract.**72(2):219-20; 2006.

GEROSA-NETO, J., *et al.* *Impact of long-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training on subclinical inflammation in overweight/obese adults.* **J Exerc Rehabil.** 12(6): 575–580; 2016. doi: 10.12965/jer.1632770.385

GEROSA-NETO, J., *et al.* *High- or moderate-intensity training promotes change in cardiorespiratory fitness, but not visceral fat, in obese men: a randomised trial of equal energy expenditure exercise.* **Respiratory Physiology & Neurobiology** 266:150-155; 2019.

GIBALA, M. J. *High-intensity interval training: a time-efficient strategy for health promotion?* **Curr Sports Med Rep.** 6(4):211-3; 2007.

GILLEN, J.B.; GIBALA, M.J. *Is high intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness?* **Appl. Physiol. Nutr. Metab.** 39:409-412; 2014. doi:10.1139/Apnm-2013-0187

GLEESON, M *et al.* *The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease.* **Nat Rev Immunol.**11(9):607-15; 2011. doi: 10.1038/nri3041

GLIGOROSKA, J.P., MANCHEVSKA, S. *The effect of physical activity on cognition - physiological mechanisms.* **Mater Sociomed.** 24(3):198-202; 2012. doi: 10.5455/msm.2012.24.198-202.

GOLDFIELD, G.S., *et al.* *Effects of aerobic training, resistance training, or both on brain-derived neurotrophic factor in adolescents with obesity: The hearty randomized controlled trial.* **Physiol Behav.** 191:138-145; 2018. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.04.026. Epub 2018 Apr 19. Erratum in: *Physiol Behav.* 2019 Jan 1;198:161.

GOMES, W.F., *et al.* *Effect of exercise on the plasma BDNF levels in elderly women with knee osteoarthritis.* **Rheumatol Int.** 34, 841-6; 2014. doi: 10.1007/s00296-013-2786-0

GONZÁLEZ-MUNIESA, P., *et al.* *Obesity.* **Nat Rev Dis Primers.**3:17034; 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.34

GORENSTEIN, C., *et al.* *Manual do Inventário de depressão de Beck - BDI-II.* Beck AT, Steer RA, Brown GK, editors. São Paulo: Editora Casa do Psicólogo. 2011.

GRANT, R.W., DIXIT, V.D. *Adipose tissue as an immunological organ.* **Obesity** (Silver Spring). 23(3):512-8; 2015. doi: 10.1002/Oby.21003.

GRATACOS, M., *et al.* *Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: Meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia.* **Biol Psychiatry** 61:911–922; 2007.

GRAY, S.M., MEIJER, R.I., BARRETT, E.J. *Insulin regulates brain function, but how does it get there?* **Diabetes.** 63(12):3992-7; 2014. doi: 10.2337/db14-0340.

GRIFFIN, E.W., *et al.* *Aerobic exercise improves hippocampal function and increases bdnf in the serum of young adult males.* **Physiology & Behavior**; 104:934–941. 2011. doi:10.1016/J.Physbeh.2011.06.005

GUXENS, M., *et al.* *Cognitive function and overweight in preschool children.* **Am J Epidemiol.** 170: 438–446; 2009.

HAMEL, F.G., UPWARD, J.L., BENNETT, R.G. *In vitro inhibition of insulin-degrading enzyme by long-chain fatty acids and their coenzyme A thioesters.* **Endocrinology.** 144(6):2404-8; 2003.

HASLAM D. *Weight management in obesity - past and present.* **Int J Clin Pract.** 70(3):206-17; 2016. doi: 10.1111/ijcp.12771.

HASSAN, M., LATIF, N., YACOB, M. *Adipose tissue: friend or foe?* **Nat Rev Cardiol.** 9(12):689-702; 2012. doi: 10.1038/nrcardio.2012.148

- HERSOUG, L.G., MØLLER, P., LOFT, S. *Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity.* **Obes Rev.** 17(4):297-312; 2016. doi: 10.1111/obr.12370.
- HESS ME, BRÜNING JC. *The fat mass and obesity-associated (FTO) gene: Obesity and beyond?* **Biochim Biophys Acta.** 1842(10):2039-47; 2014. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.01.017
- HEYMSFIELD SB, WADDEN TA. *Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity.* **N Engl J Med.** 19;376(3):254-266; 2017. doi: 10.1056/NEJMra1514009.
- HILLMAN CH, ERICKSON KI, KRAMER AF. *Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition.* **Nat Rev Neurosci.** 9(1):58-65; 2008.
- HOLZER, R.G.; *et al.* *Saturated fatty acids induce c-Src clustering within membrane subdomains, leading to JNK activation.* **Cell,** 147:173-184; 2011.
- HOTAMISLIGIL GS. *Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders.* **Nature.** 8;542(7640):177-185; 2017. doi: 10.1038/Nature21363.
- HUANG, C.J., *et al.* *Brain-derived neurotrophic factor expression ex vivo in obesity.* **Physiol Behav.** 17;123:76-9; 2014. doi: 10.1016/J.Physbeh.2013.10.004.
- HUNG, S.P., *et al.* *Combine body mass index and body fat percentage measures to improve the accuracy of obesity screening in young adults.* **Obes Res Clin Pract.** 11(1):11-18; 2017. doi: 10.1016/j.orcp.2016.02.005
- IBRAHIM, M.M. *Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences.* **Obes Rev.** 11(1):11-8; 2010. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
- INCOLLINGO RODRIGUEZ, A.C., *et al.* *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review.* **Psychoneuroendocrinology,** 62: 301-318; 2015.
- IHME. *Institute of health Metrics and Evaluation.* Disponível em: <http://www.healthdata.org/brazil>, acesso em 20/02/2019.
- INOUE, D.S., *et al.* *Linear and undulating periodized strength plus aerobic training promote similar benefits and lead to improvement of insulin resistance on obese adolescents.* **J Diabetes Complications.** 29(2):258-64; 2015. doi: 10.1016/J.Jdiacomp.2014.11.002
- ISMAIL, I., *et al.* *A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs resistance exercise training on visceral fat.* **Obes Rev.** 13: 68–91; 2012.
- IZQUIERDO, I., *et al.* *Separate mechanisms for short- and long-term memory.* **Behav Brain Res.** 103(1):1-11; 1999.
- JENSEN, M.D. *Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model.* **Obesity** (Silver Spring).14 Suppl 1:20S-24S; 2006.

JENSEN, M.D., *et al.* 2013 *AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society.* **J Am Coll Cardiol**, 63:2985-3023; 2014.

JIANG, H., *et al.* *The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment.* **Transl Psychiatry**. 7(4):e1079; 2017. doi: 10.1038/tp.2017.43.

KAESS, B.M., *et al.* *Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community.* **J Am Heart Assoc**. 4(3):E001544; 2015. doi: 10.1161/JAHA.114.001544.

KADOWAKI, T., YAMAUCHI, T. *Adiponectin and adiponectin receptors.* **Endocr Rev**. 26(3):439-51; 2005.

KALCHEIM, C., *et al.* *In vivo effect of brain-derived neurotrophic factor on the survival of developing dorsal root ganglion cells.* **EMBO J**. 6(10):2871-3; 1987.

KANDEL, E.R., DUDAI, Y., MAYFORD, M.R. *The molecular and systems biology of memory.* **Cell**. 157(1):163-86; 2014. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.001.

KAO, S.C., *et al.* *Comparison of the acute effects of high-intensity interval training and continuous aerobic walking on inhibitory control.* **Psychophysiology**. 54(9):1335-1345; 2017. doi: 10.1111/psyp.12889..

KAUR, S., *et al.* *Serum brain-derived neurotrophic factor mediates the relationship between abdominal adiposity and executive function in middle age.* **J Int Neuropsychol Soc**. 22, 493-500; 2016. doi: 10.1017/S1355617716000230

KAUR, Y.; *et al.* *A systematic review of genetic syndromes with obesity.* **Obes Rev**. 18(6):603-634; 2017. doi: 10.1111/obr.12531.

KERSCHENSTEINER, M., *et al.* *Activated human t cells, b cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation?* **J Exp Med**. 189(5):865-70; 1999.

KHANAM, R., NGHIEM, S. *Family Income and Child Cognitive and Noncognitive Development in Australia: Does Money Matter?* **Demography**. 53(3):597-621; 2016. doi: 10.1007/s13524-016-0466-x

KEYS, A., *et al.* *Indices of relative weight and obesity.* **J Chronic Dis**. 25: 239–343; 1972.

KEATING, S.E.; *et al.* *A Systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity.* **Obes Rev**. 2017. doi: 10.1111/Obr.12536.

- KIM, H.J., *et al.* Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 weeks of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: a pilot study. **Psychiatry Res.** 220:792-6; 2014.
- KIM, J.Y., HAN, S.H., YANG, B.M. Implication of high-body-fat percentage on cardiometabolic risk in middle-aged, healthy, normal-weight adults. **Obesity** (Silver Spring). 21(8):1571-7; 2013. doi: 10.1002/oby.20020. Epub 2013 Apr 9.
- KIM, M.K., *et al.* Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. **J Appl Physiol** (1985). 106(1):5-11; 2009. doi: 10.1152/jappphysiol.90756.2008. Epub 2008 Oct 16.
- KLEIN, A.B., *et al.* Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. **Int J Neuropsychopharmacol.** 14(3):347-53; 2011. doi: 10.1017/S1461145710000738.
- KNAEPEN, K., *et al.* Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. **Sports Med.** 40(9):765-801; 2010. doi: 10.2165/11534530-000000000-00000
- KONG, Z., *et al.* Short-Term High-Intensity Interval Training on Body Composition and Blood Glucose in Overweight and Obese Young Women. **J Diabetes Res.** 2016:4073618; 2016.
- KOWIAŃSKI, P., *et al.* BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. **Cell Mol Neurobiol.** 38(3):579-593; 2018. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4.
- KOZIOL, L.F., BUDDING DE, CHIDEKEL D. From movement to thought: executive function, embodied cognition, and the cerebellum. **Cerebellum.** 11:505–525; 2012. doi:10.1007/S12311-011-0321-Y
- KRABBE, K.S., *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (bdnf) and type 2 diabetes. **Diabetologia.** 50(2):431-8; 2007.
- KULLMANN, S., *et al.* Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. **Physiol Rev.** 96(4):1169-209; 2016. doi: 10.1152/physrev.00032.2015. Epub 2016 Aug 3.
- KUIPERS, H., *et al.* Variability of aerobic performance in the laboratory and its physiologic correlates. **Int J Sports Med.** 6:197–201; 1985.
- LADEWIG, I. (2017). À importância da atenção na aprendizagem de habilidades motoras. *Revista Paulista De Educação Física*, (supl.3), 62-71. <https://doi.org/10.11606/issn.2594-5904.rpef.2000.139614>
- LANCASTER, G.I., *et al.* Evidence that TLR4 Is Not a Receptor for Saturated Fatty Acids but Mediates Lipid-Induced Inflammation by Reprogramming Macrophage Metabolism. **Cell Metab.** 27(5):1096-1110.e5; 2018. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.014.

LANZI, S., et al. *Short-term HIIT and Fat max training increase aerobic and metabolic fitness in men with class II and III obesity.* **Obesity** (Silver Spring). 23(10):1987-94; 2015. doi: 10.1002/oby.21206.

LAVAGNINO, L., et al. *Inhibitory control in obesity and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of neurocognitive and neuroimaging studies.* **Neurosci Biobehav Rev.** 68:714-726; 2016. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.041.

LEE, S.S., et al. *The effects of 12 weeks regular aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and inflammatory factors in juvenile obesity and type 2 diabetes mellitus.* **J. Phys. Ther. Sci.** 26(8):1199–1204; 2014.

LEITE, C.C., et al. *Intra-abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements.* **Metabolism.** 51(8):1034-40; 2002.

LEUNG, R.C., et al. *The role of executive functions in social impairment in autism spectrum disorder.* **Child Neuropsychol.** 22(3):336-44; 2016. doi: 10.1080/09297049.2015.1005066.

LINDSAY RM, THOENEN H, BARDE YA. *Placode and neural crest-derived sensory neurons are responsive at early developmental stages to brain-derived neurotrophic factor.* **Dev Biol.** 112(2):319-28; 1985.

LITTLE, J.P., et al. *Effects of high-intensity interval exercise versus continuous moderate-intensity exercise on postprandial glycemic control assessed by continuous glucose monitoring in obese adults.* **Appl. Physiol. Nutr. Metab.** 39:835–841; 2014. Dx.Doi.Org/10.1139/Apnm-2013-0512

LOCKE A.E., et al. *Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology.* **Nature.** 518(7538):197-206; 2015. doi: 10.1038/nature14177.

LOHER, H., et al. *The Flexibility of Ectopic Lipids.* **Int J Mol Sci.** 17(9): 1554; 2016. Published online 2016 Sep 14. doi: 10.3390/ijms17091554

LOPES, R.M.F., et al. *Reflexões teóricas e práticas sobre a interpretação da escala de inteligência Wechsler para adultos.* *Acta Colombiana De Psicología* 15 (2): 109-118; 2012.

LUO, C., et al. *Peripheral brain derived neurotrophic factor precursor regulates pain as an inflammatory mediator.* **Sci Rep.** 6:27171; 2016. doi: 10.1038/Srep27171

LUPPINO, F.S., et al. *Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.* **Arch Gen Psychiatry.** 67(3):220-9; 2010. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.

MAHER, J.M., MARKEY, J.C., EBERT-MAY, D. *The other half of the story: effect size analysis in quantitative research.* **CBE Life Sci Educ.** 12(3):345-51; 2013. doi: 10.1187/cbe.13-04-0082.

MAIA, J.A.R., *et al.* Uma nota didáctica breve no uso esclarecido de procedimentos estatísticos em análise de dados repetidos no tempo. um estudo guiado para investigadores em ciências do desporto. *Revista Portuguesa De Ciências Do Desporto*. 4(3):115-133; 2004.

MARINO, K., *et al.* *Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue explain its association with insulin resistance and cardiovascular risk in men.* **Diabetes Care**. 37(3):821-9; 2014. doi: 10.2337/Dc13-1353.

MAROSI, K., MATTSON, M.P. *BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges.* **Trends Endocrinol Metab**. 25(2):89–98; 2014. Doi:10.1016/J.Tem.2013.10.006.

MATSUMOTO, J., *et al.* *Altered serum level of matrix metalloproteinase-9 and its association with decision-making in eating disorders.* **Psychiatry Clin Neurosci**. 71 (2):124-134; 2017. doi: 10.1111/pcn.12490.

MARQUE'S-ITURRIA, I., *et al.* *The interaction effect between bdnf val66met polymorphism and obesity on executive functions and frontal structure.* **Am J Med Genet V**.165B,245–253; 2014.

MCNAIR D, LORR M, DROPPLEMAN L. *Profile of Mood States.* **Educational and Industrial Testing Service**, San Diego, CA; 1971.

MEDBO, J. I., *et al.* *Anaerobic capacity determined by maximal accumulated O2 deficit.* **J Appl Physiol** 64: 50-60; 1988.

MESQUITA JUNIOR, D., *et al.* Sistema Imunitário – Parte II fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T E B. *Rev Bras Reumatol*. 50(5):552-80; 2010.

MOTAMEDI, S., KARIMI, I., JAFARI, F. *The interrelationship of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases with focus on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): Kill two birds with one stone.* **Metab Brain Dis**. 32(3):651-665; 2017. doi: 10.1007/s11011-017-9997-0.

MOTOSHIMA, H., *et al.* *Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone.* **J Clin Endocrinol Metab**. 87(12):5662-7; 2002.

MORRIS, M.J., *et al.* *Why is obesity such a problem in the 21st century? the intersection of palatable food, cues and reward pathways, stress, and cognition.* **Neurosci. Biobehav. Rev.**1-10; 2014. [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Neubiorev.2014.12.002](http://Dx.Doi.Org/10.1016/J.Neubiorev.2014.12.002)

MOURAO JUNIOR, C.A; FARIA, N.C. *Memória. Psicol. Reflex. Crit., Porto Alegre*, 28(4):780-788; 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79722015000400017&lng=en&nrm=iso>. access on 28 Mar. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-7153.201528416>.

NAKAMURA, K., FUSTER, J.J., WALSH, K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. **J Cardiol.** 63(4):250-9; 2014. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006.

NAPOLI, N., *et al.* Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults. **Am J Clin Nutr.** 100(1):189-98; 2014. doi: 10.3945/ajcn.113.082883.

NAVES, J.P.A., *et al.* Cardiorespiratory and perceptual responses of two interval training and a continuous training protocol in healthy young men. **Eur J Sport Sci.** 19(5):653-660; 2019. doi: 10.1080/17461391.2018.1548650.

NEEL, J.V. Diabetes mellitus a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'? **Am J Hum Genet.** 14: 352–353.; 1962.

NISHIMURA, S., *et al.* CD8⁺ effector t cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. **Nat Med.** 15(8):914-20; 2009. Doi: 10.1038/Nm.1964.

O'BRIEN, P.D., *et al.* Neurological consequences of obesity. **Lancet Neurol.** 16(6):465-477; 2017. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30084-4

OLNEY, N. *et al.* Comparison of acute physiological and psychological responses between moderate-intensity continuous exercise and three regimes of high intensity interval training. **J Strength Cond Res** 32(8): 2130–2138; 2018.

OSIKA, W., MONTGOMERY, S.M. Physical control and coordination in childhood and adult obesity: longitudinal birth cohort study. **BMJ.** 337: 1–5; 2008.

OUANES, S., POPP, J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. **Front Aging Neurosci.** 11:43; 2019. doi: 10.3389/fnagi.2019.00043.

PAPATHANASSOGLU, E.D., MILTIADOUS, P., KARANIKOLA, M.N. May BDNF be implicated in the exercise-mediated regulation of inflammation? Critical review and synthesis of evidence. **Biol Res Nurs.** 17(5):521-39; 2015. Doi: 10.1177/1099800414555411.

PEDERSEN, B.K. Physical activity and muscle-brain crosstalk. **Nat Rev Endocrinol.** 2019. doi: 10.1038/s41574-019-0174-x. [Epub ahead of print] Review.

PEDERSEN, B.K., FEBBRAIO, M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev.** 88(4):1379-406; 2008. doi: 10.1152/physrev.90100.2007.

PESSAYRE, D., MANSOURI, A., FROMENTY, B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** 282(2):G193-9; 2002.

PIASSA FILHO GM. Avaliação da proliferação de linfócitos T CD8+ por células dendríticas desafiadas com pró-oxidantes. 2010. Dissertação de Mestrado <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-03012011-093518/>

PRENTICE, A.M., JEBB, S.A. *Beyond body mass index*. **Obes Rev.** 2(3):141-7; 2001.

PRUUNSILD, P., *et al.* *Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters*. **Genomics** 90:397–406; 2007.

PLUCHINO, N., *et al.* *Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause*. **Hum Reprod**, 24:2303-2309; 2009.

QIU, J., *et al.* *Brain mechanism of Stroop interference effect in Chinese characters*. **Brain Res.** 1072(1):186-93; 2006.

RAMOS, J.S., *et al.* *The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis*. **Sports Med.** 45(5):679-92; 2015. Doi: 10.1007/S40279-015-0321-Z.

RANKINEN, T., *et al.* *The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis*. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 23: 801–809; 1999.

RAO, R.R., *et al.* *Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis*. **Cell.** 157(6):1279-91; 201. doi: 10.1016/J.Cell.2014.03.065

RASMUSSEN, P., *et al.* *Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise*. **Exp Physiol.** 94(10):1062-9; 2009. doi: 10.1113/expphysiol.2009.048512.

RAZZOLI, M., *et al.* *Stress, overeating, and obesity: Insights from human studies and preclinical models*. **Neurosci Biobehav Rev.** 76(Pt A):154-162; 2017. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.026.

REILLY, S.M., SALTIEL, A.R. *Adapting to obesity with adipose tissue inflammation*. **Nat Rev Endocrinol.** 13(11):633-643; 2017. doi: 10.1038/nrendo.2017.90

REZENDE, L.F. de., *et al.* *Sedentary behavior and health outcomes: an overview of systematic reviews*. **PLoS One.** 9(8):e105620; 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0105620.

RIBEIRO-FILHO, F.F., *et al.* *Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography*. **Obes Res.** 11:1488-1494; 2003.

RIFFAULT, B., *et al.* *Pro-Brain-Derived Neurotrophic Factor inhibits gabaergic neurotransmission by activating endocytosis and repression of gabaa receptors*. **J Neurosci.** 34(40):13516-34; 2014. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2069-14.2014.

RYNECKI, N.D., *et al.* *Injuries sustained during high intensity interval training: are modern fitness trends contributing to increased injury rates?* **J Sports Med Phys Fitness**. 2019. doi: 10.23736/S0022-4707.19.09407-6.

ROBINSON, E., *et al.* *Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte tlr4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes.* **J Appl Physiol** (1985). 119(5):508-16; 2015. doi: 10.1152/Jappphysiol.00334.2015.

ROGNMO, Ø., *et al.* *Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients.* **Circulation**, 126:1436-1440; 2012.

ROHLFS, I. C. P. M. *et al.* A Escala de Humor de Brunel (Brums): instrumento para detecção precoce da síndrome do excesso de treinamento. **Rev Bras Med Esporte**, Niterói, 14(3):176-181, 2008. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922008000300003&lng=en&nrm=iso>. access on 11 May 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922008000300003>.

ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. *Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis.* **Nature** 444, 847–853; 2006.

ROSTÁS, I., *et al.* *In middle-aged and old obese patients, training intervention reduces leptin level: A meta-analysis.* **PLoS One**. 12(8):e0182801; 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0182801.

ROTGE, J.Y., *et al.* *Decision-making in obesity without eating disorders: a systematic review and meta-analysis of Iowa gambling task performances.* **Obes Rev**. 18(8):936-942; 2017. doi: 10.1111/obr.12549.

SALVO, V., GIMENO, S. G. A. Reprodutibilidade e validade do questionário de frequência de consumo de alimentos. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, 36(4):505-51; 2002. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000400018&lng=en&nrm=iso>. access on 29 May 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000400018>.

SAWYER, B.J., *et al.* *Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults.* **J Appl Physiol** (1985). 121(1):279-88; 2016. doi: 10.1152/jappphysiol.00024.2016. Epub 2016 Jun 2.

SAUCEDO-MARQUEZ, C.M., *et al.* *High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise.* **J Appl Physiol**. 119(12):1363-73; 2015. doi: 10.1152/jappphysiol.00126.2015

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo. Editora Clannad, 2017. P. 44

SBEM. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM (<https://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica/> - acessado 01/03/2019)

SCHWARTZ, D.H., *et al.* *Visceral fat is associated with lower executive functioning in adolescents.* **International Journal Of Obesity**, 37:1336-1343; 2013. Doi:10.1038/Ijo2013.104.

SCHWARTZ, M.W.; *et al.* *Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement.* **Endocr Rev.** 38(4):267-296; 2017. doi: 10.1210/er.2017-00111

SEIFERT, T., *et al.* *Endurance training enhances BDNF release from the human brain.* **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** 298, R372–R377; 2010.

SHARMA, A.M., KUSHNER, R.F. *A proposed clinical staging system for obesity.* **Int J Obes (Lond).** 33(3):289-95; 2009. doi: 10.1038/ijo.2009.2.

SHIELDS, G.S., MOONS, W.G., SLAVICH, G.M. *Inflammation, self-regulation, and health: an immunologic model of self-regulatory failure.* **Perspect. Psychol. Sci.**, 12 (4):588-612; 2017.

SMITH, E., *et al.* *A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment.* **Obes Rev.** 12(9):740-55; 2011. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00920.x.

SPEAKMAN JR. *Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis.* **Int J Obes (Lond).** 32(11):1611-7; 2008. doi: 10.1038/ijo.2008.161. Epub 2008 Oct 14.

SURI, D., VAIDYA, V. A. *Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity.* **Neuroscience** 239, 196–213; 2013. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.065

STANFORD, K.I., MIDDELBEEK, R.J., GOODYEAR, L.J. *Exercise Effects on White Adipose Tissue: Being and Metabolic Adaptations.* **Diabetes.** 64(7):2361-8; 2015. doi: 10.2337/db15-0227.

SWINBURN, B., EGGER, G., RAZA, F. *Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity.* **Prev Med.** 29(6 Pt 1):563-70; 1999.

TAKEUCHI, F., *et al.* *Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in japanese individuals.* **Diabetologia.** 54(6):1350-9; 2011. doi: 10.1007/S00125-011-2086-8

TRENERRY, M.R., *et al.* *Tampa: Psychological Assessment Resources*

TERRY PC, LANE AM, FOGARTY GJ. *Construct validity of the POMS-A for use with adults.* **Psychology of Sport and Exercise.** 4:125-39; 2003.

THUM, J.S., *et al.* *High-intensity interval training elicits higher enjoyment than moderate intensity continuous exercise.* **Plos One.** 12:E0166299; 2017. doi: 10.1371/Journal.Pone.0166299.

- TJØNNA, A.E., *et al.* *Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study.* **Circulation**; 18:346–54; 2008.
- TRAYHURN P. *Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity.* **physiol Rev.** 93(1):1-2; 2013. doi: 10.1152/Physrev.00017.2012.
- URWYLER, S.A., *et al.* *Interleukin-1 Antagonism Decreases Cortisol Levels in Obese Individuals.* **J Clin Endocrinol Metab.** 102(5):1712-1718; 2017. doi: 10.1210/jc.2016-3931.
- VAINIK, U., *et al.* *Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: a systematic review.* **Neurosci. Biobehav. Rev.**, 37(3):279-299; 2013.
- VAIVADA, T., GAFFEY, M.F., BHUTTA, Z.A. *Promoting Early Child Development With Interventions in Health and Nutrition: A Systematic Review.* **Pediatrics.** 140(2). pii: e20164308; 2017. doi: 10.1542/peds.2016-4308.
- VAN DER HEIDE, L.P., RAMAKERS, G.M., SMIDT, P. *Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive.* **Prog Neurobiol.** 79(4):205-21; 2006.
- VAN DER KLAUW, A.A., FAROOQI, I.S. *The hunger genes: pathways to obesity.* **Cell.** 161(1):119-132; 2015. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.008.
- VELLA, C.A., TAYLOR, K., DRUMMER, D. *High-intensity Interval and Moderate-intensity Continuous Training Elicit Similar Enjoyment and Adherence Levels in Overweight and Obese Adults.* **Eur J Sport Sci.** 17(9): 1203–121; 2017. doi: 10.1080/17461391.2017.1359679
- VERHEGGEN, R.J., *et al.* *A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue.* **Obes Rev.** 17: 664–690; 2016.
- VIANA, R.B.; *et al.* *Is interval training the magic bullet for fat loss? A systematic review and meta-analysis comparing moderate-intensity continuous training with high-intensity interval training (HIIT).* **Br J Sports Med.** 53(10):655-664; 2019. doi: 10.1136/bjsports-2018-099928.
- VIGNA, L., *et al.* *Hericium erinaceus Improves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circulating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Biomarkers?* **Evid Based Complement Alternat Med.** 2019:7861297; 2019. doi: 10.1155/2019/7861297
- VIRTUE, S., VIDAL-PUIG, A. *Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective.* **Biochim Biophys Acta.** 1801(3):338-49; 2010. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.12.006.
- Xu, B., Xie, X. *Neurotrophic factor control of satiety and body weight.* **Nat Rev Neurosci.** 17(5):282-92; 2016. doi: 10.1038/nrn.2016.24. Epub 2016 Apr 7.

XU, Y., ZHANG, Y., YE, J. IL-6: *A Potential Role in Cardiac Metabolic Homeostasis*. **Int J Mol Sci**. 19(9). pii: E2474; 2018. doi: 10.3390/ijms19092474

WAHL S., *et al*. *Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity*. **Nature**. 541(7635):81-86; 2017. doi: 10.1038/nature20784.

WALLACE, T.M., LEVY, J.C., MATTHEWS, D.R. *Use and abuse of HOMA modeling*. **Diabetes Care**. 27(6):1487-95; 2004.

WECHSLER D. *Wechsler Abbreviated Scale Of Intelligence Manual*. **Harcourt Brace & Company**: San Antonio,TX;1999.

WESTON KS, WISLØFF U, COOMBES JS. *High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis*. **Br J Sports Med**. 48:1227–1234, 2014. doi:10.1136/Bjsports-2013-092576

WEWEGE, M. *et al*. *The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis*. **Obes Rev**. 18(6):635-646; 2017. doi: 10.1111/Obr.12532

WILLIAMSON, R., MCNEILLY, A., SUTHERLAND, C. *Insulin resistance in the brain: an old-age or new-age problem?* **Biochem Pharmacol**. 84(6):737-45; 2012. doi: 10.1016/j.bcp.2012.05.007.

WILKOSC, M., *et al*. *A Lack of Correlation between Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Level and Verbal Memory Performance in Healthy Polish Population*. **Front Neural Circuits**. 10: 39; 2016. Published online 2016 May 23. doi: 10.3389/fncir.2016.00039

WINN, N.C., *et al*. *Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity - A randomized trial*. **Metabolism**. 78:128-140; 2018. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.012.

WHITEMAN, A.S., *et al*. *Interaction between serum BDNF and aerobic fitness predicts recognition memory in healthy young adults*. **Behav Brain Res**. 259:302-12; 2014. doi: 10.1016/j.bbr.2013.11.023.

WHO. *World Health Organization*. Disponível em: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>; acessado em 20/02/2019

World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WOMACK, J., *et al*. *Obesity and immune cell counts in women*. **Metabolism**.;56(7):998-1004; 2007.

WURTMAN, J., WURTMAN, R. *The Trajectory from Mood to Obesity*. **Curr Obes Rep**. 7(1):1-5; 2018. doi: 10.1007/s13679-017-0291-6.

YANG, Y., *et al.* *Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review.* **Neurosci Biobehav Rev.** 84:225-244; 2018. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.020. Epub 2017 Dec 7.

YAU, P.L., *et al.* *Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence.* **Pediatrics.** 130(4); 2012. doi:10.1542/Peds.2012-0324

YE J. *Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance.* **Int J Obes (Lond).** 33(1):54-66; 2009. doi: 10.1038/Ijo.2008.229.

YOSHIMURA, A., *et al.* *Association of peripheral total and differential leukocyte counts with obesity-related complications in young adults.* **Obes Facts.** 8(1):1-16; 2015. doi: 10.1159/000373881.

YU, N., *et al.* *Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on the Effect of Exercise on Serum Leptin and Adiponectin in Overweight and Obese Individuals.* **Horm Metab Res.** 49(3):164-173; 2017. doi: 10.1055/s-0042-121605

ZAR, J. H. *Biostatistical Analysis.* New Jersey. Prince Hall, 1999

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

FACULDADE DE CIÊNCIAS E
TECNOLOGIA - UNESP/
CAMPUS DE PRESIDENTE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: "Impacto de dois tipos de treinamento aeróbio sobre a função cognitiva, alterações morfológicas e imunometabólicas sistêmica de jovens com obesidade".

Pesquisador: FABIO SANTOS LIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 46948215.8.0000.5402

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.408.549

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa é relevante e demonstra clareza científica, estando de acordo com as normas da Resolução CNS 466/2012 do CONEP.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar o impacto de dois diferentes tipos de treinamento aeróbio sobre a função cognitiva, composição corporal e respostas imunometabólicas em jovens adultos sobrepeso/obesos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam que os voluntários correm o risco de sentirem dor muscular e articular após as sessões de exercício, bem como, devido ao número de coletas de sangue realizados através de punção da veia do antebraço, poderão haver dores e/ou hematomas no local da punção. Ainda que raros e passageiros, poderão ocorrer desmaios ou infecções no local de punção. Os pesquisadores afirmam que serão tomados cuidados para minimizar os riscos.

Os pesquisadores informam que, como benefício indireto, os resultados encontrados poderão auxiliar na prevenção e tratamento da obesidade, bem como que os benefícios resultantes do projeto retornarão aos participantes da pesquisa, seja em termos de retorno social, acesso aos

Endereço: Rua Roberto Simonsen, 305

Bairro: Centro Educacional

CEP: 19.060-900

UF: SP

Município: PRESIDENTE PRUDENTE

Telefone: (18)3229-5315

Fax: (18)3229-5353

E-mail: cep@fct.unesp.br

**FACULDADE DE CIÊNCIAS E
TECNOLOGIA - UNESP/
CAMPUS DE PRESIDENTE**



Continuação do Parecer: 1.408.549

procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa.

As informações quanto aos riscos constam no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e pode gerar benefícios para a população estudada, além de poder contribuir para pesquisas futuras.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados e estão de acordo, porém o título da pesquisa deve ser devidamente preenchido no TCLE.

Recomendações:

Inserir o título do projeto de pesquisa no TCLE.

Informar verbalmente aos participantes a respeito dos riscos da pesquisa, além da informação escrita no TCLE, deixando-os a vontade para participarem ou não da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após as reformulações sugeridas, o projeto está adequado, porém as recomendações supracitadas devem ser respeitadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em reunião realizada no dia 12.02.2016, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências e Tecnologia - Unesp - Presidente Prudente, em concordância com o parecerista, considerou o projeto APROVADO.

Obs: Lembramos que ao finalizar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) deverá apresentar o relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_545270.pdf	03/12/2015 15:34:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.doc	03/12/2015 15:31:46	Daniela Sayuri Inoue Yoshimura	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE.doc	03/12/2015 15:31:30	Daniela Sayuri Inoue Yoshimura	Aceito

Endereço: Rua Roberto Simonsen, 305

Bairro: Centro Educacional

CEP: 19.060-900

UF: SP

Município: PRESIDENTE PRUDENTE

Telefone: (18)3229-5315

Fax: (18)3229-5353

E-mail: cep@fct.unesp.br

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “.....”

Nome do (a) Pesquisador (a): Fábio Santos de Lira

Nome do (a) Orientador (a): Fábio Santos de Lira

1. **Natureza da pesquisa:** o sr. está sendo convidado a participar desta pesquisa que tem como finalidade examinar o impacto do exercício aeróbio (contínuo e intervalado de alta intensidade) sobre a gordura corporal, aspectos inflamatórios, metabólicos e cognitivos em jovens adultos sobrepeso/obesos.
2. **Participantes da pesquisa:** Participarão da pesquisa homens adultos do sexo masculino, sedentários, que estão acima do peso ($IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$), não-fumantes, sem quaisquer alterações cardíacas, vasculares, respiratórias e renais, sem problemas ortopédicos, neurológicos, sem depressão e que apresentem atestado médico cardiológico. Os participantes serão divididos aleatoriamente em um dos três grupos por meio de sorteio. Os grupos serão: 1- aeróbio contínuo moderado (Contínuo), 2- exercício aeróbio intervalado de alta intensidade (HIIT) e 3- não farão qualquer atividade física regular e sistematizada, porém realizará as mesmas avaliações dos demais grupos (Controle). Todos participantes, obrigatoriamente, terão que apresentar atestado médico com liberação à prática de exercícios físicos de alta intensidade. Os grupos HIIT e Contínuo realizarão um período de adaptação física (duas semanas) seguidas de seis semanas de treinamento físico com três sessões de exercícios semanais.
3. **Envolvimento na pesquisa:** ao participar deste estudo o sr. permitirá que o (a) pesquisador (a) realize testes físicos, cognitivos e análises do sangue coletado, e se comprometerá em participar das seguintes etapas da pesquisa: (1) avaliação da composição corporal; (2) avaliação da gordura visceral; (3) avaliação da função cognitiva; (4) avaliação da aptidão

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa: Profa. Dra. Edna Maria do Carmo

Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Renata Maria Coimbra Libório

Telefone do Comitê: 3229-5315 ou 3229-5526

E-mail cep@fct.unesp.br

aeróbia; (5) medida do gasto energético em repouso, (6) avaliação do consumo alimentar; (7) coleta de sangue para o teste oral de tolerância à glicose; (8) duas semanas de adaptação na esteira rolante; (9) coleta de sangue, medida da pressão arterial e medida dos batimentos cardíacos (frequência cardíaca) na primeira sessão de exercício após determinação da velocidade de corrida/caminhada para o treino; (10) seis semanas de treinamento físico. Haverá reavaliações na terceira e sexta semana. Os testes físicos serão realizados em esteira rolante e aparelhos que avaliam a gordura corporal. Para a avaliação da função cognitiva serão utilizados testes diversificados que serão aplicados por psicólogo. A avaliação do consumo alimentar será realizada mediante questionário. O gasto energético de repouso será realizado por um aparelho que capta o seu consumo de oxigênio e liberação de gás carbônico, mediante o uso de uma máscara conectada ao aparelho. Neste teste você poderá sentir um desconforto de pressão da máscara em seu rosto. O sangue será coletado por técnicos de laboratório, sendo que em um dia será realizado o teste de tolerância oral à glicose e em outro dia a coleta de sangue referente à primeira sessão de exercício de cada etapa do treinamento que consiste nos seguintes momentos e volumes de sangue: a) jejum de 12 horas (62 ml); b) pré-exercício (12 ml); c) imediatamente após o exercício (12 ml); d) 30 minutos pós-exercício (12 ml) e e) 60 minutos pós-exercício (12 ml) para verificar o comportamento hormonal e metabólico em resposta ao treinamento físico. Para a captação dos batimentos cardíacos será colocado no sr. uma cinta com sensor em seu tórax e um receptor (relógio) em seu punho. Neste procedimento não há desconfortos. A sua pressão arterial também será avaliada na primeira sessão de exercício, a qual será medida imediatamente antes do exercício e nos minutos 15, 30, 45 e 60 após exercício utilizando um aparelho automático. As avaliações de aptidão física e cognitiva bem como as coletas de sangue na sessão de exercício ocorrerão nas dependências do Laboratório de Fisiologia Celular do Exercício e as sessões de treinamento ocorrerão no prédio do ASA, localizado no Departamento de Educação Física da FCT-UNESP, sempre supervisionado por profissional de educação física. As coletas de sangue para o teste oral de tolerância à glicose ocorrerão no laboratório de análises clínicas da UNILAB. E a avaliação da gordura visceral será realizado por médico radiologista na empresa RADISSET.

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa: Profa. Dra. Edna Maria do Carmo
Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Renata Maria Coimbra Libório
Telefone do Comitê: 3229-5315 ou 3229-5526
E-mail cep@fct.unesp.br

4. **Sobre as entrevistas:** Serão realizadas entrevistas para a verificação dos critérios de inclusão dos participantes.
5. **Riscos e desconforto:** a participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas. Podem eventualmente causar dores e desconfortos comuns a prática de exercícios físicos. Além disso, devido ao número de coletas de sangue realizados através de punção da veia do antebraço, poderá haver dores e/ou hematomas, ou ainda outro desconforto no local da coleta. Ainda que raros e passageiros, poderão ocorrer desmaios ou infecções no local de punção. Cuidados serão tomados para minimizar os riscos. Você poderá experimentar efeitos colaterais que não são conhecidos até o momento ou não foram relatados. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.
6. **Confidencialidade:** todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o (a) pesquisador (a) e seu (sua) orientador (a) (e/ou equipe de pesquisa) terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa.
7. **Benefícios:** ao participar desta pesquisa a sra (sr.) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre os benefícios da prática regular do exercício e acesso a todas as informações dos testes aplicados, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa contribuir para melhora da qualidade de vida da população com obesidade no âmbito nacional e mundial onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior.
8. **Pagamento:** o sr. não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. O sr. tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o sr. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do (a) pesquisador (a) do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa: Profa. Dra. Edna Maria do Carmo
Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Renata Maria Coimbra Libório
Telefone do Comitê: 3229-5315 ou 3229-5526
E-mail cep@fct.unesp.br

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem: Confirmando que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Pesquisador: Fábio Santos de Lira, contato: (18) 3229-5724

Orientador: Fábio Santos de Lira, contato: (18) 3229-5724

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa: Profa. Dra. Edna Maria do Carmo

Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Renata Maria Coimbra Libório

Telefone do Comitê: 3229-5315 ou 3229-5526

E-mail cep@fct.unesp.br

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa: Profa. Dra. Edna Maria do Carmo

Vice-Coordenadora: Profa. Dra. Renata Maria Coimbra Libório

Telefone do Comitê: 3229-5315 ou 3229-5526

E-mail cep@fct.unesp.br

ANEXO C - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS INSTITUTOS DE PESQUISA DE MERCADO



Alterações na aplicação do Critério Brasil, válidas a partir de 01/01/2015

A metodologia de desenvolvimento do Critério Brasil que entra em vigor no início de 2015 está descrita no livro *Estratificação Socioeconômica e Consumo no Brasil* dos professores Wagner Kamakura (Rice University) e José Afonso Mazzon (FEA /USP), baseado na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) do IBGE.

A regra operacional para classificação de domicílios, descrita a seguir, resulta da adaptação da metodologia apresentada no livro às condições operacionais da pesquisa de mercado no Brasil.

As organizações que utilizam o Critério Brasil podem relatar suas experiências ao Comitê do CCEB. Essas experiências serão valiosas para que o Critério Brasil seja permanentemente aprimorado.

A transformação operada atualmente no Critério Brasil foi possível graças a generosa contribuição e intensa participação dos seguintes profissionais nas atividades do comitê:

Luis Pilli (Coordenador) - LARC Pesquisa de Marketing
 Bianca Ambrósio - TNS
 Bruna Suzzara – IBOPE
 Marcelo Alves - Nielsen
 Margareth Reis – GFK
 Paula Yamakawa - IBOPE
 Renata Nunes - Data Folha
 Tatiana Wakaguri - IBOPE
 Sandra Mazzo - IPSOS
 Valéria Tassari - IPSOS

A ABEP, em nome de seus associados, registra o reconhecimento e agradece o envolvimento desses profissionais.

SISTEMA DE PONTOS

Variáveis

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louca	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

Grau de instrução do chefe de família e acesso a serviços públicos

Escolaridade da pessoa de referência		
Analfabeto / Fundamental I incompleto		0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto		1
Fundamental II completo / Médio incompleto		2
Médio completo / Superior incompleto		4
Superior completo		7
Serviços públicos		
	Não	Sim
Água encanada	0	4
Rua pavimentada	0	2

Distribuição das classes

As estimativas do tamanho dos estratos atualizados referem-se ao total Brasil e resultados das Macro Regiões, além do total das 9 Regiões Metropolitanas e resultados para cada um das RM's (Porto Alegre, Curitiba, São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Brasília, Salvador, Recife e Fortaleza).

As estimativas para o total do Brasil e Macro Regiões são baseadas em estudos probabilísticos nacionais do Datafolha e IBOPE Inteligência. E as estimativas para as 9 Regiões Metropolitanas se baseiam em dados de estudos probabilísticos da GFK, IPSOS e IBOPE Media (LSE).

Classe	Brasil	Sudeste	Sul	Nordeste	Centro Oeste	Norte
A	2,7%	3,3%	3,2%	1,1%	3,7%	1,5%
B1	5,0%	7,0%	6,3%	2,1%	5,7%	2,5%
B2	18,1%	22,7%	21,3%	10,2%	20,3%	11,2%
C1	22,9%	27,3%	29,0%	14,9%	22,6%	14,4%
C2	24,6%	23,9%	24,5%	24,5%	25,9%	28,2%
D-E	26,6%	15,9%	15,6%	47,2%	21,8%	42,1%

Classe	9RM's	POA	CWB	SP	RJ	BH	BSB	SSA	REC	FOR
A	4,3%	4,5%	6,5%	5,0%	3,1%	3,9%	10,6%	1,8%	2,7%	3,6%
B1	6,6%	7,2%	9,2%	8,1%	5,2%	5,8%	11,3%	3,5%	4,0%	4,4%
B2	20,7%	23,7%	26,5%	25,1%	18,3%	20,3%	23,2%	12,6%	12,2%	12,1%
C1	25,0%	28,4%	27,1%	27,9%	24,3%	24,7%	22,2%	21,1%	18,6%	16,7%
C2	25,0%	23,7%	21,1%	23,1%	27,4%	26,7%	18,8%	30,5%	27,3%	24,7%
D-E	18,4%	12,5%	9,6%	10,9%	21,7%	18,5%	13,9%	30,5%	35,1%	38,5%

Cortes do Critério Brasil

Classe	Pontos
A	45 - 100
B1	38 - 44
B2	29 - 37
C1	23 - 28
C2	17 - 22
D-E	0 - 16

Estimativa para a Renda Média Domiciliar para os estratos do Critério Brasil

Abaixo são apresentadas as estimativas de renda domiciliar mensal para os estratos sócio-econômicos. Os valores se baseiam na PNAD 2013 e representam aproximações dos valores que podem ser obtidos em amostras de pesquisas de mercado, mídia e opinião. A experiência mostra que a variância observada para as respostas à pergunta de renda é elevada, com sobreposições importantes nas rendas entre as classes. Isso significa que pergunta de renda não é um estimador eficiente de nível sócio-econômico e não substitui ou complementa o questionário sugerido abaixo. O objetivo da divulgação dessas informações é oferecer uma ideia de característica dos estratos sócio-econômicos resultantes da aplicação do Critério Brasil.

Estrato Sócio Econômico	Renda média Domiciliar
A	20.272,56
B1	8.695,88
B2	4.427,36
C1	2.409,01
C2	1.446,24
D - E	639,78
TOTAL	2.876,05

PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral:

Devem ser considerados todos os bens que estão dentro do domicílio em funcionamento (incluindo os que estão guardados) independente da forma de aquisição: compra, empréstimo, aluguel, etc. Se o domicílio possui um bem que emprestou a outro, este não deve ser contado pois não está em seu domicílio atualmente. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

Banheiro

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suíte(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Empregados Domésticos

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos cinco dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esqueça de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.

Note bem: o termo empregado mensalista se refere aos empregados que trabalham no domicílio de forma permanente e/ou contínua, pelo menos cinco dias por semana, e não ao regime de pagamento do salário.

Automóvel

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (pessoal e profissional) não devem ser considerados.

Microcomputador

Considerar os computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks. Não considerar: calculadoras,

agendas eletrônicas, tablets, palms, smartphones e outros aparelhos.

Lava-Louça

Considere a máquina com função de lavar as louças.

Geladeira e Freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação será aplicada de forma independente:

Havendo uma geladeira no domicílio, serão atribuídos os pontos (2) correspondentes a posse de geladeira;

Se a geladeira tiver um freezer incorporado – 2ª porta – ou houver no domicílio um freezer independente serão atribuídos os pontos (2) correspondentes ao freezer. Dessa forma, esse domicílio totaliza 4 pontos na soma desses dois bens.

Lava-Roupa

Considerar máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semiautomática. O tanquinho NÃO deve ser considerado.

DVD

Considere como leitor de DVD (Disco Digital de Vídeo ou Disco Digital Versátil) o acessório doméstico capaz de reproduzir mídias no formato DVD ou outros formatos mais modernos, incluindo videogames, computadores, notebooks. Inclua os aparelhos portáteis e os acoplados em microcomputadores. Não considere DVD de automóvel.

Micro-ondas

Considerar forno micro-ondas e aparelho com dupla função (de micro-ondas e forno elétrico).

Motocicleta

Não considerar motocicletas usadas exclusivamente para atividades profissionais. Motocicletas apenas para uso pessoal e de uso misto (pessoal e profissional) devem ser consideradas.

Secadora de roupas

Considerar a máquina de secar roupa. Existem máquinas que fazem duas funções, lavar e secar. Nesses casos, devemos considerar esse equipamento como uma máquina de lavar e como uma secadora.

Modelo de Questionário sugerido para aplicação

P.XX Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.

Vamos começar? No domicílio tem _____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa).

Nenhum critério estatístico, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmações frequentes do tipo “... *conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas pelo critério é classe B...*” não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem, porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da adequação do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas.

ANEXO D – INVENTÁRIO DE BECK

INVENTÁRIO DA DEPRESSÃO DE BECK

Escolha uma única afirmação dos quatro itens (0,1, 2 ou 3) que melhor descreva a forma como se sentiu **durante esta semana**.

1. 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado às vezes.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0 Não choro mais que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Considero-me feio.
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1 Perdi mais de 2,5 Kg.
2 Perdi mais de 5,0 Kg.
3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()

20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.

1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.

2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.

3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

1 Estou menos interessado por sexo que costumava.

2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.

3 Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO E – ESCALA DE HUMOR DE BRUNEL

BRUMS- Escala de Humor de Brunel

NOME: _____

—

DATA

--	--	--

 SEXO ☐ M ☐ F IDADE

--	--

 ANOS

Abaixo está uma lista de palavras que descrevem sentimentos. Por favor, leia tudo atentamente. Em seguida assinale, em cada linha, o que melhor descreve COMO VOCÊ SE SENTE AGORA. Tenha certeza de resposta para cada questão, antes de assinalar. Observe a escala abaixo para assinalar suas respostas:

0 – nada 3 - bastante
1 - um pouco 4 - extremamente
2 - moderadamente

1. Apavorado	0	1	2	3	4
2. Animado	0	1	2	3	4
3. Confuso	0	1	2	3	4
4. Esgotado	0	1	2	3	4
5. Deprimido	0	1	2	3	4
6. Desanimado	0	1	2	3	4
7. Irritado	0	1	2	3	4
8. Exausto	0	1	2	3	4
9. Inseguro	0	1	2	3	4
10. Sonolento	0	1	2	3	4
11. Zangado	0	1	2	3	4
12. Triste	0	1	2	3	4
13. Ansioso	0	1	2	3	4
14. Preocupado	0	1	2	3	4
15. Com disposição	0	1	2	3	4
16. Infeliz	0	1	2	3	4
17. Desorientado	0	1	2	3	4
18. Tenso	0	1	2	3	4
19. Com raiva	0	1	2	3	4
20. Com energia	0	1	2	3	4
21. Cansado	0	1	2	3	4
22. Mal-humorado	0	1	2	3	4
23- Alerta	0	1	2	3	4
24- Indeciso	0	1	2	3	4

ANEXO F – TESTE DE STROOP

Teste Stroop Neuropsicológico em Português

São Luís Castro, Luís S. Cunha e Luísa Martins

Série Avaliação Psicológica LFA3
Fevereiro 2000, revisto Março 2009
8 pp.

Sinopse, Folha de Registo e Cotação do Teste Stroop Neuropsicológico em Português. Disponibilizamos este teste a profissionais interessados, para fins de investigação e/ou clínicos.

Referência: Castro, S. L., Cunha, L. S. & Martins, L. (2000) [on-line]. Teste Stroop Neuropsicológico em Português. Disponibilizado por Laboratório de Fala da Faculdade de Psicologia da Universidade do Porto em <http://www.fpce.up.pt/labfala> [ano, mês, dia].



© Laboratório de Fala FPCE-UP

Stroop Neuropsicológico em Português

Apresentação

Este teste é composto por duas tarefas, uma de leitura e outra de nomeação de cor. Em ambas, os estímulos são nomes de cor impressos em cor incongruente. A tarefa de leitura de palavras dá uma indicação da fluência de leitura, e serve para estabelecer um ponto de comparação para a eficácia da performance relativamente à tarefa de nomeação de cor. O facto de haver uma incongruência entre o nome da palavra e a cor da tinta provoca um efeito de interferência na nomeação de cor. Esta interferência é o efeito de Stroop-Cor. Testes inspirados pelo efeito de Stroop são muito usados em neuropsicologia para medir o controlo executivo e a concentração, ou para fazer o rastreio da disfunção cognitiva. O SNP serve para examinar estes aspectos do funcionamento cognitivo e pode constituir um elemento útil para o rastreio de disfunção cognitiva associada a lesão cerebral.

O formato do teste é análogo ao Stroop *Neuropsychological Screening Test* [Trenerry, M.R., Crosson, B., Deboe, J. Leber, W. R. (1995). Tampa: Psychological Assessment Resources].

Note bem

Para que os resultados do teste sejam válidos, deve assegurar-se de que a pessoa reconhece as cores e as nomeia sem hesitação. É também importante averiguar qual o seu grau de educação, pois este afecta a rapidez e fluência de leitura. A tarefa Nomeação de Cor pode conduzir a alguma frustração se as pessoas tomam consciência de que não conseguem evitar cometer erros, como dizer o nome da palavra em vez da respectiva cor. Por isso, é importante que no fim da sessão o psicólogo explique que um certo grau de interferência é inevitável.

Estatística Descritiva (média)

	Grupo de Controlo (n = 145)					
	12.º ano ou superior				9.º ano ou inferior	
	Jovens	20 aos 29 anos	30 aos 49 anos	50 e mais anos	50 anos ou menos	Mais do que 50 anos
Respostas Correctas Leitura (média)	112	112	112	112	112	108
Respostas Correctas Cor (média)	109	108	101	100	92	68
	Grupo Clínico (n = 20)					
	9.º ano ou inferior					
	50 anos ou menos			Mais do que 50 anos		
Respostas Correctas Leitura (média)	96			98		
Respostas Correctas Cor (média)	53			51		

Pré-Teste

Reconhecimento de Cor

Instruções: Vou pedir-lhe para fazer umas tarefas com palavras escritas a cor. Vamos começar por ver as cores [apresentar a Folha de Reconhecimento de Cor]. Esta aqui é [verde], esta [azul], [cinza] e [rosa]. (Marque com um visto ✓ se a resposta for pronta e sem hesitação, e/ou assinale quaisquer dificuldades).

RECONHECIMENTO DE COR

- 1 Verde _____
- 2 Azul _____
- 3 Cinza _____
- 4 Rosa _____

Observações:

Treino de Leitura e de Nomeação de Cor

Instruções: Agora vamos ver as palavras [apresentar a Folha Treino de Leitura e Nomeação]. Estão escritas nas cores que vimos há pouco [retreinar a nomeação de cor se necessário]. Queria que me lesse estas palavras em voz alta, o mais depressa possível.

RECONHECIMENTO DE COR

- 1 Rosa _____
- 2 Cinza _____
- 3 Verde _____
- 4 Azul _____

NOMEAÇÃO DE COR (a fazer só depois da Leitura de Palavras)

- 1 Cinza _____
- 2 Azul _____
- 3 Rosa _____
- 4 Verde _____

Observações:

Observações:

Leitura de Palavras: Folha de Registo

Nome: _____	Idade: _____	Escolaridade: _____
Data: _____		

Instruções: Agora temos aqui mais palavras escritas. Queria que me lesse estas palavras em voz alta, o mais depressa que puder. Comece no início da 1.^a coluna, quando acabar passe à 2.^a, depois à 3.^a, e finalmente à última. Se se enganar, corrija e continue. Depois de eu dizer “Agora”, comece. Entendido? Então atenção: Agora!

Tempo: Dê o sinal de partida ao mesmo tempo que acciona o cronómetro. O tempo limite é de 120 segundos. Diga: “Chega, pode parar” quando o tempo limite chegar ao fim.

Cotação: Marca-se com um visto $\checkmark$ as respostas correctas, com uma cruz **X** as incorrectas, e com um **C** as correcções espontâneas. Registe o tempo em que o sujeito realizou a tarefa, ou 120 segundos.

1 AZUL _____	29 VERDE _____	57 ROSA _____	85 VERDE _____
2 VERDE _____	30 AZUL _____	58 VERDE _____	86 CINZA _____
3 ROSA _____	31 ROSA _____	59 AZUL _____	87 ROSA _____
4 CINZA _____	32 AZUL _____	60 CINZA _____	88 CINZA _____
5 VERDE _____	33 CINZA _____	61 ROSA _____	89 AZUL _____
6 AZUL _____	34 ROSA _____	62 CINZA _____	90 CINZA _____
7 ROSA _____	35 VERDE _____	63 AZUL _____	91 VERDE _____
8 CINZA _____	36 CINZA _____	64 CINZA _____	92 ROSA _____
9 ROSA _____	37 VERDE _____	65 ROSA _____	93 VERDE _____
10 AZUL _____	38 AZUL _____	66 AZUL _____	94 ROSA _____
11 ROSA _____	39 ROSA _____	67 ROSA _____	95 AZUL _____
12 CINZA _____	40 CINZA _____	68 CINZA _____	96 VERDE _____
13 AZUL _____	41 VERDE _____	69 AZUL _____	97 CINZA _____
14 CINZA _____	42 ROSA _____	70 VERDE _____	98 AZUL _____
15 ROSA _____	43 AZUL _____	71 CINZA _____	99 VERDE _____
16 AZUL _____	44 VERDE _____	72 AZUL _____	100 ROSA _____
17 VERDE _____	45 ROSA _____	73 CINZA _____	101 VERDE _____
18 CINZA _____	46 VERDE _____	74 AZUL _____	102 CINZA _____
19 VERDE _____	47 AZUL _____	75 ROSA _____	103 VERDE _____
20 CINZA _____	48 CINZA _____	76 VERDE _____	104 AZUL _____
21 ROSA _____	49 VERDE _____	77 AZUL _____	105 CINZA _____
22 AZUL _____	50 ROSA _____	78 VERDE _____	106 AZUL _____
23 ROSA _____	51 CINZA _____	79 AZUL _____	107 VERDE _____
24 CINZA _____	52 AZUL _____	80 VERDE _____	108 ROSA _____
25 ROSA _____	53 CINZA _____	81 ROSA _____	109 AZUL _____
26 CINZA _____	54 ROSA _____	82 VERDE _____	110 VERDE _____
27 VERDE _____	55 CINZA _____	83 CINZA _____	111 ROSA _____
28 CINZA _____	56 VERDE _____	84 ROSA _____	112 AZUL _____

Tempo = _____ s **Total de Respostas** = _____ **Incorrectas (X)** = _____ **Correctas ($\checkmark$)** = _____

Nomeação de Cor: Folha de Registo

Treino, Instruções: Agora vamos fazer uma tarefa diferente [apresentar a Folha Treino de Leitura e Nomeação]. Em vez de ler as palavras, queria que me dissesse a **cor da tinta** em que estão impressas. Assinalar as respostas na página inicial. [Passar ao teste propriamente dito depois de se ter assegurado que o sujeito compreendeu o que é preciso fazer. Se necessário, repetir o treino, e explicar que esta tarefa exige concentração. Tente motivar o sujeito a realizar bem a tarefa, embora sem criar receio de insucesso.]

Instruções: Vamos fazer o mesmo com mais palavras. Queria que me dissesse a **cor da tinta** em que estão impressas as palavras, o mais depressa que puder. Comece no início da 1.^a coluna, quando acabar passe à 2.^a, e assim sucessivamente. Se se enganar, corrija e continue. Como há pouco, só começa depois de eu dar o sinal (dizer “agora”). Entendido? Atenção: Agora!

Tempo: Dê o sinal de partida ao mesmo tempo que acciona o cronómetro. O tempo limite é de 120 segundos. **Cotação:** Marcar com um visto $\checkmark$ as respostas correctas, com uma cruz **X** as respostas incorrectas, e com um **C** as correcções espontâneas. Marque o tempo que demorou a realizar a tarefa, ou 120 segundos.

1 ROSA _____	29 AZUL _____	57 AZUL _____	85 CINZA _____
2 AZUL _____	30 CINZA _____	58 CINZA _____	86 ROSA _____
3 VERDE _____	31 VERDE _____	59 ROSA _____	87 VERDE _____
4 AZUL _____	32 ROSA _____	60 VERDE _____	88 AZUL _____
5 ROSA _____	33 AZUL _____	61 CINZA _____	89 CINZA _____
6 CINZA _____	34 VERDE _____	62 ROSA _____	90 VERDE _____
7 AZUL _____	35 AZUL _____	63 VERDE _____	91 ROSA _____
8 ROSA _____	36 VERDE _____	64 AZUL _____	92 CINZA _____
9 CINZA _____	37 ROSA _____	65 VERDE _____	93 AZUL _____
10 VERDE _____	38 CINZA _____	66 CINZA _____	94 VERDE _____
11 AZUL _____	39 AZUL _____	67 AZUL _____	95 ROSA _____
12 ROSA _____	40 ROSA _____	68 VERDE _____	96 CINZA _____
13 CINZA _____	41 AZUL _____	69 ROSA _____	97 ROSA _____
14 AZUL _____	42 CINZA _____	70 AZUL _____	98 VERDE _____
15 VERDE _____	43 ROSA _____	71 ROSA _____	99 ROSA _____
16 ROSA _____	44 CINZA _____	72 VERDE _____	100 AZUL _____
17 CINZA _____	45 AZUL _____	73 AZUL _____	101 ROSA _____
18 VERDE _____	46 ROSA _____	74 CINZA _____	102 AZUL _____
19 AZUL _____	47 VERDE _____	75 VERDE _____	103 CINZA _____
20 ROSA _____	48 AZUL _____	76 AZUL _____	104 VERDE _____
21 CINZA _____	49 CINZA _____	77 ROSA _____	105 ROSA _____
22 VERDE _____	50 VERDE _____	78 CINZA _____	106 CINZA _____
23 AZUL _____	51 ROSA _____	79 VERDE _____	107 AZUL _____
24 VERDE _____	52 CINZA _____	80 ROSA _____	108 CINZA _____
25 CINZA _____	53 VERDE _____	81 CINZA _____	109 ROSA _____
26 AZUL _____	54 CINZA _____	82 AZUL _____	110 AZUL _____
27 CINZA _____	55 AZUL _____	83 VERDE _____	111 VERDE _____
28 ROSA _____	56 ROSA _____	84 AZUL _____	112 CINZA _____

Tempo = _____ s **Total de Respostas** = _____ **Incorrectas (X)** = _____ **Correctas ($\checkmark$)** = _____

XXXX

XXXX

XXXX

XXXX

ROSA

CINZA

VERDE

AZUL

AZUL	VERDE	ROSA	VERDE
VERDE	AZUL	VERDE	CINZA
ROSA	ROSA	AZUL	ROSA
CINZA	AZUL	CINZA	CINZA
VERDE	CINZA	ROSA	AZUL
AZUL	ROSA	CINZA	CINZA
ROSA	VERDE	AZUL	VERDE
CINZA	CINZA	CINZA	ROSA
ROSA	VERDE	ROSA	VERDE
AZUL	AZUL	AZUL	ROSA
ROSA	ROSA	ROSA	AZUL
CINZA	CINZA	CINZA	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	CINZA
CINZA	ROSA	VERDE	AZUL
ROSA	AZUL	CINZA	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	ROSA
VERDE	ROSA	CINZA	VERDE
CINZA	VERDE	AZUL	CINZA
VERDE	AZUL	ROSA	VERDE
CINZA	CINZA	VERDE	AZUL
ROSA	VERDE	AZUL	CINZA
AZUL	ROSA	VERDE	AZUL
ROSA	CINZA	AZUL	VERDE
CINZA	AZUL	VERDE	ROSA
ROSA	CINZA	ROSA	AZUL
CINZA	ROSA	VERDE	VERDE
VERDE	CINZA	CINZA	ROSA
CINZA	VERDE	ROSA	AZUL

ANEXO G – REGISTRO ALIMENTAR QUANTITATIVO



Leia com atenção:

REGISTRO ALIMENTAR

- É necessário uma descrição clara do alimento ou bebida que foi ingerido durante três dias representativos do seu comportamento alimentar (sendo dois dias de semana e um de fim de semana);
- Sempre que descrever um prato apontar o método de preparação dos alimentos, ou seja, se é cozido, frito, grelhado e etc. Assim como o tipo de gordura utilizado na preparação, caso seja possível;
- É importante mencionar também o tipo de alimento usando as descrições exatas, (por exemplo: leite - integral ou desnatado, queijo - branco, mussarela ou prato, etc), bem como apontar o tamanho dos alimentos e as quantidades (usando medidas da própria embalagem ou caseiras, por exemplo: metade de um copo, uma colher e meia e outros);
- Se realizar a refeição fora de casa, sempre levar consigo as folhas de registro e anotar tudo o que comer ou beber imediatamente após o consumo e não alterar sua rotina alimentar.



Formulário de Registro Alimentar

Nome: _____

Dia: _____

[illegible]

ANEXO H - TESTES DE CURVA DOSE-TEMPO RESPOSTA

Tabela A: TNF- α (pg/ml) após o teste de tempo-dose-resposta ao estímulo de LPS e ConA.

48h	Controle	LPS [100ng/ml]	LPS [200ng/ml]	ConA [1.25ug/ml]	ConA [2.5ug/ml]
Sujeito 1	1.77	10.54	22.22	13.07	77.06
Sujeito 2	0.53	62.06	80.44	32.23	260.78
72h	Controle	LPS [100ng/ml]	LPS [200ng/ml]	ConA [1.25ug/ml]	ConA [2.5ug/ml]
Sujeito 1	1.94	14.56	24.77	86.16	***
Sujeito 2	3.99	60.35	42.78	###	###

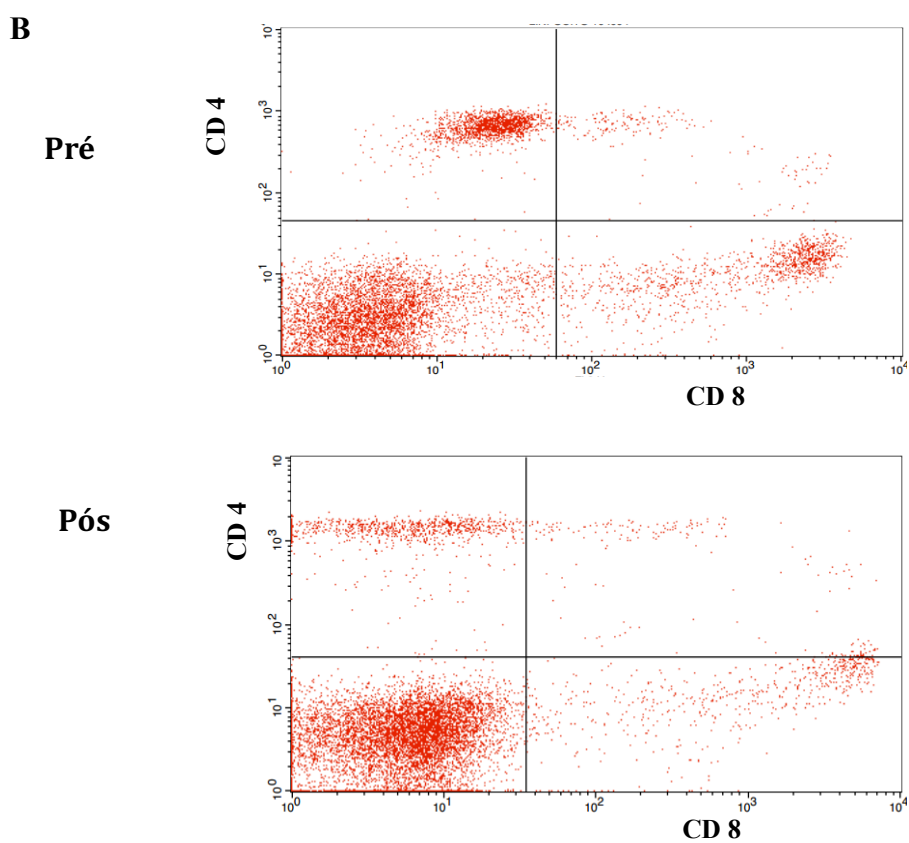
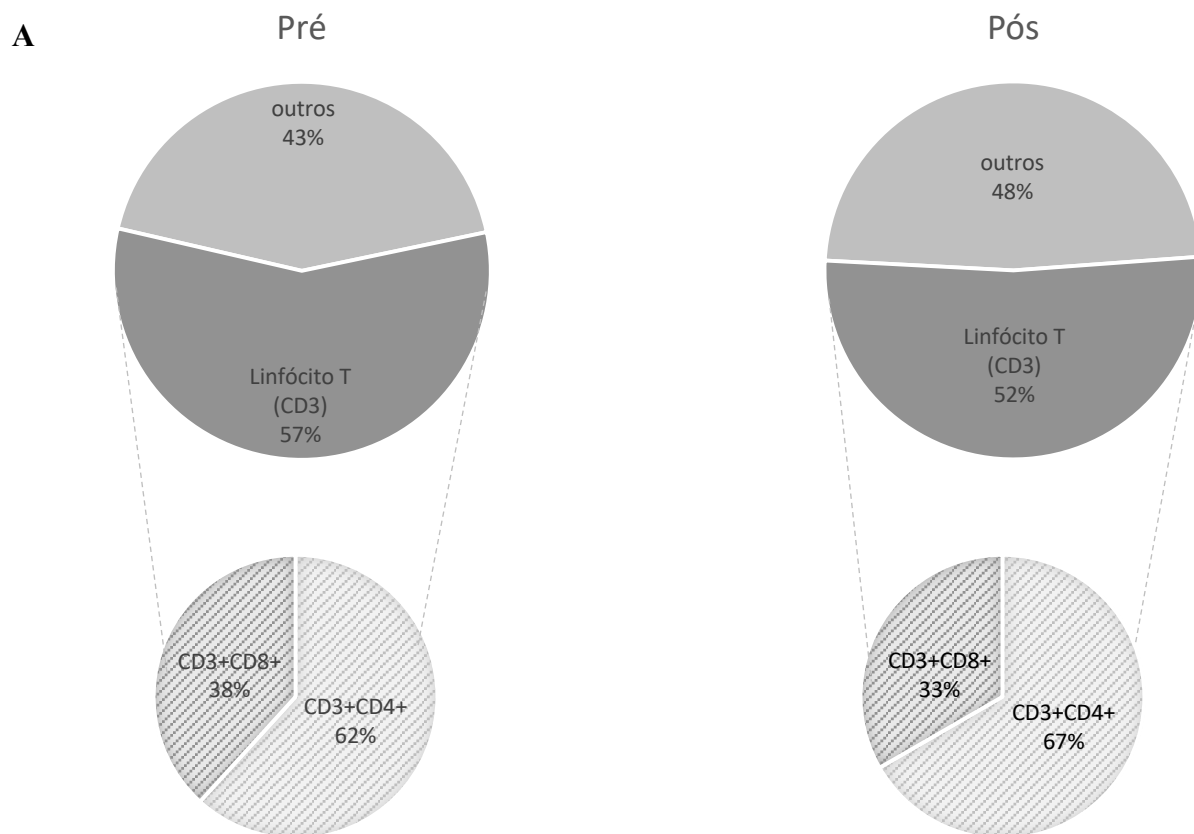
*** Concentrações não detectadas. ### valores ultrapassaram o maior ponto da curva padrão

Tabela B: TNF- α (pg/ml) após o teste de tempo-dose-resposta ao estímulo de BDNF.

48h	Controle	-	BDNF [25ng/ml]	BDNF [50ng/ml]	BDNF [100ng/ml]	BDNF [200ng/ml]
Sujeito 1	3.35	-	***	4.35	18.53	721.48
Sujeito 2	***	-	0.38	0.09	0.07	4.6
	Controle	*ConA	*ConA + BDNF [25ng/ml]	*ConA + BDNF [50ng/ml]	*ConA + BDNF [100ng/ml]	*ConA + BDNF [200ng/ml]
Sujeito 1	3.35	271.83	386.25	251.74	402.91	419.5
Sujeito 2	***	378.86	###	411.12	###	695.28
		#LPS	#LPS+ BDNF [25ng/ml]	#LPS + BDNF [50ng/ml]	#LPS+ BDNF [100ng/ml]	#LPS + BDNF [200ng/ml]
Sujeito 1	3.35	236.4	510.8	22.26	46.71	10.73
Sujeito 2		1.00	5.43	0.09	483.88	318.89

*ConA= [2.5ug/ml]; # LPS= [100ng/ml]; *** Concentrações não detectadas. ### valores ultrapassaram o maior ponto da curva padrão

ANEXO I – IMUNOFENOTIPAGEM DE LINFÓCITOS



A. Identificação de linfócitos T (%); B. Identificação das populações de linfócitos T CD3+CD4+ e CD3+CD8+