

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos



**Avaliação de parâmetros Bioquímicos e Comportamentais
de Ratas *Wistar* e de suas proles submetidas à Dieta de
Cafeteria**

Thais Marten

THAIS MARTEN

**Avaliação de parâmetros Bioquímicos e Comportamentais
de Ratas *Wistar* e suas proles submetidas à Dieta de
Cafeteria**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição e Alimentos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Giovana Duzzo Gamaro

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriana Lourenço da Silva

Pelotas, 2015

Thais Marten

Avaliação de parâmetros Bioquímicos e Comportamentais de Ratas *Wistar* e suas proles submetidas à Dieta de Cafeteria

Dissertação aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Nutrição e Alimentos, Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos, Faculdade de Nutrição. Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 27/03/2015

Banca examinadora:

Prof.Dr. Giovana Duzzo Gamaro (Orientadora)

Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Carlos Castilho de Barros

Doutor em Ciências Biológicas: Biotecnologia pela Universidade de Mogi das Cruzes.

Prof. Dr. Iraci Lucena da Silva Torres

Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Dedico este trabalho à quem sempre esteve presente, não só hoje como em todos os momentos da minha vida, agradeço por ter possibilitado tamanha oportunidade e pelo apoio que sempre me deu, tornando este momento possível, minha mãe Gilda.

Aos meus avós, Alma e Waldemar que partiram antes da concretização deste sonho, mas para os quais este momento seria um motivo de enorme orgulho.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, que me conduziu durante esses dois anos para que eu pudesse ter sabedoria, paciência e serenidade para enfrentar as adversidades ao longo do tempo.

A minha orientadora Giovana Gamaro e a minha co orientadora Adriana Lourenço da Silva pela ajuda na execução deste trabalho e pelos ensinamentos passados.

Aos colegas e amigos de mestrado do PPGNA Fernanda, Júlia, Katharine, Laura, Rogério e Suely pelos bons momentos que passamos ao longo desta caminhada e pela amizade de vocês.

Aos professores do PPGNA Elizabete Helbig, Carlos Castilho de Barros e Augusto Schneider pela motivação e amizade.

Ao Laboratório de Nutrição Experimental que permitiu a realização deste experimento e a nossa laboratorista Renata Ramirez, obrigada por toda ajuda sempre que solicitei.

Aos Laboratórios Biomarcadores e Neurocan pela colaboração das análises deste trabalho.

Aos alunos de graduação comprometidos e imprescindíveis para a execução desse trabalho: Itiane Barcellos, Rafaela Mendes, Candida Soares Moreira, Franciele Elisa Stoll, Douglas Mesquita Figueiredo, Augusto Dettmann, Chaiane Goulart Soares, Pâmela Inchauspe C. Alves, Manoela Teixeira da Silva, Pâmela Cristina de Lima Avelar, Camila Rodrigues Nogueira. Sem vocês eu não teria conseguido! Muito obrigada!

A Universidade Federal de Pelotas por ter me concedido a oportunidade de me graduar e fazer minha pós-graduação, instituição a qual faço parte com muito orgulho.

Aos órgãos de fomento: FAPERGS pela bolsa concedida, ao auxílio financeiro FAPERGS e CAPES

Resumo

MARTEN, Thais. **Avaliação de parâmetros Bioquímicos e Comportamentais de Ratas *Wistar* e de suas proles submetidas à Dieta de Cafeteria.** 2015. 141f. Dissertação (Mestrado em Nutrição e Alimentos) - Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2015.

A exposição fetal à dietas altamente palatáveis, via alimentação materna, pode causar alterações metabólicas e comportamentais na vida adulta. O objetivo desta dissertação foi avaliar os efeitos da dieta de cafeteria sobre parâmetros bioquímicos e comportamentais relacionadas ao comportamento do tipo depressivo e agressivo nas ratas progenitoras e em sua prole. No primeiro estudo foram utilizadas ratas adultas divididas em dois grupos: dieta padrão (2,93 kcal/g), e grupo dieta de cafeteria (4,19 kcal/g e 0,42 kcal/ml). No segundo estudo a prole de machos foi dividida em 4 grupos MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Durante um período mínimo de 8 semanas os animais foram expostos à dieta. O consumo de alimentos, a ingestão hídrica e de líquidos totais foi monitorada diariamente, testes comportamentais foram realizados, após eutanásia o peso do coração, fígado, gordura visceral foi aferido; a partir do soro dosagens bioquímicas de glicose, triglicerídeos, colesterol total foram realizadas; o estresse oxidativo foi avaliado através de TBA, enzima catalase, sulfidrilas, carbonilas no tecido hepático. A dieta de cafeteria foi capaz de aumentar o consumo alimentar e parâmetros antropométricos. Porém não houve efeito da dieta de cafeteria sobre o comportamento e estresse oxidativo. Em relação à prole efeitos similares foram encontrados às ratas progenitoras, no entanto o comportamento depressivo esteve aumentado assim como foi observado um aumento no número de ataques no teste de comportamento agressivo. Os resultados de estresse oxidativo hepático mostraram aumento de TBA e enzima catalase. Conclusão: De acordo com os resultados obtidos este estudo demonstra que a dieta de cafeteria no período intrauterino foi capaz de alterar alguns parâmetros bioquímicos e comportamentais, salientando a importância da dieta materna durante este período. Desta forma, sugere-se que a dieta de cafeteria

possa interferir no desenvolvimento fetal a longo prazo atuando sobre a composição corporal, funções metabólicas e respostas comportamentais.

Palavras Chave – dieta de cafeteria; comportamento alimentar; depressão, agressividade, ratos neonatos; programação fetal

Abstract

MARTEN, Thais. **Evaluation parameters Biochemicals, Behavioral Wistar rats and their offspring submitted to Cafeteria Diet.** 2015. 141f. Dissertation (Master of Nutrition and Food) - Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2015.

Fetal exposure to highly palatable diet through maternal diet can cause, in long term, metabolic and behavioral changes in adulthood of the offspring and are associated with the development of obesity and psychiatric disorders by fetal programming mechanism. The aim of the present study was to evaluate the effects of cafeteria diet in different stages of life on biochemical and behavioral parameters, mainly related to changes in mood and aggression in dams and their offspring. At first, adult rats were used divided into two groups: control, receiving standard chow (2.93 kcal/g), and cafeteria diet group (4.19 kcal/g e 0.42 kcal/ml). The cafeteria diet was composed of palatable foods: wafer, sandwich cookies, sausage, condensed milk and soda. The groups receiving this diet had a choice of continuous consumption of water and standard chow. The diet exposure period was 8 weeks. In a second moment (,) the evaluation of an offspring consisting only by males was initiated. From the 21st day of life these animals were fed for 8 weeks according to the type of diet of their dams and the type of diet received by them. They were divided into 4 groups: MCOPCO – mother control and offspring cafeteria; MCAFPCAF – mother cafeteria offspring cafeteria; MCAFPCO - mother cafeteria and offspring control ; MCOPCAF- mother control and offspring cafeteria. Throughout the treatment, food and water intake were monitored, as well as performing behavioral tests, heart and liver weight, visceral fat, biochemical measurements of glucose, triglycerides, total cholesterol, TBA, catalase, sulfhydryl, carbonyls. The cafeteria diet was able to increase food intake, liquid consumption, body weight gain, Lee index, feed efficiency and visceral fat in dams that were fed with cafeteria diet. However the cafeteria diet did not have effect on the behavioral parameters and oxidative stress evaluated. When evaluating the offspring fed with the cafeteria diet, we observed similar effects occurred in dams: increased solid and liquid intake compared to the control groups, as well as body weight, liver weight and feed efficiency. Related to behavioral changes, an increase in the number of attacks in aggressive behavior test was observed without the maternal's diet influences. However, some parameters such as immobility time in

the forced swim test and the duration of the attacks in the aggression test, visceral fat, serum glucose serum glucose besides being influenced by offspring's diet were affected by the mother's diet. The results of hepatic oxidative stress showed an increase of TBA and enzyme catalase with maternal's diet influences. Conclusion: According to the results obtained, this study shows that the cafeteria diet in intra uterine period was able to change some biochemical and behavioral parameters, emphasizing the importance of maternal diet during this period. Thus, it is suggested that, in long-term, cafeteria diet can interfere in fetal development modifying on body composition, metabolism functions and can interfere behavioral responses.

Keywords - cafeteria diet; feeding behavior; depression, aggression, neonatal rats; fetal programming

Lista de Figuras

Figura 1	Modelo de associação bidirecional entre depressão e obesidade....	123
Figura 2	Linha do tempo representativa do experimento (FASE 1 meses).....	123
Figura 3	Esquema de dieta por grupos.....	123
Figura 4	Linha do tempo com desenho experimental.....	124
Figura 5	Consumo sólido ao longo do tratamento nos diferentes grupos: Controle e Dieta.....	125
Figura 6	Gráfico do consumo líquido ao longo do tratamento nos diferentes grupos: Controle e Dieta.....	125
Figura 7	Gráfico de comparação do ganho de peso corporal (peso final - peso inicial).....	126
Figura 8	Gráfico do Índice de Lee (razão do peso pelo comprimento em cm x 1000).....	126
Figura 9	Figura 9. Gráfico do peso da gordura visceral (g).....	126
Figura 10	Gráfico do coeficiente de eficácia alimentar (CEA).....	127
Figura 11	Gráfico do ganho de peso por consumo calórico (GPCC).....	127
Figura 12	Gráfico do ganho de peso (Peso final – peso inicial).....	128
Figura 13	Gráfico do Índice de Lee (raiz cúbica peso/comprimento naso-anal X 1000).....	128
Figura 14	Determinação do coeficiente de eficácia alimentar (CEA).....	129
Figura 15	Gráfico da determinação do ganho de peso por consumo calórico (GPCC).....	129
Figura 16	Gráfico do tempo total de imobilidade (s).....	130
Figura 17	Gráfico da latência para o primeiro ataque (s).....	131
Figura 18	Gráfico do tempo total da duração dos ataques (s).....	131
Figura 19	Gráfico do número de ataques.....	132

Lista de Tabelas

Tabela 1	Descrição e valor nutricional (informado pelo fabricante) dos alimentos contidos na Dieta de Cafeteria.....	133
Tabela 2	Parâmetros avaliados na tarefa de agressividade.....	134
Tabela I	Parâmetros avaliados nos testes comportamentais.....	135
Tabela II	Dosagens Bioquímicas no soro de animais.....	136
Tabela III	Parâmetros de estresse oxidativo: TBA, catalase, carbonilas em fígado de ratos <i>Wistar</i> e valores de peso de gordura abdominal....	137
Tabela IV	Média do consumo alimentar em gramas entre os diferentes grupos.....	138
Tabela V	Média de consumo líquido total entre os grupos.....	139
Tabela VII	Peso do coração, fígado, tecido adiposo e análises bioquímicas (colesterol total, triglicerídeos e glicose) de machos adultos da prole (120d).....	140
Tabela VIII	Análises oxidativas no fígado de machos da prole adulta (120d)....	141

Lista de abreviaturas

AA: Ácido araquidônico

AST: Aspartato aminotransferase

ALT: Alanina aminotransferase

DHA: Ácido docosahexaenóico

EPA: Ácido eicosa-pentaenóico

HPA: Hipotalâmico-pituitário-adrenal

IMC: Índice de Massa Corporal

MCOPCO: mãe controle e prole controle

MCAFPCAF: mãe cafeteria e prole cafeteria

MCAFPCO: mãe cafeteria e prole controle

MCOPCAF: mãe controle e prole cafeteria

NPY: Neuropeptídeo Y

OMS: Organização Mundial de Saúde

SNC: Sistema Nervoso Central

TBARS: (Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico)

TAG:Triglicerídeos

WHO: World Health Organization

Sumário

1. Introdução	
1.1 Alimentação materna e efeitos sobre a prole.....	17
1.2 Dieta de Cafeteria e Obesidade.....	21
1.2.1 Obesidade Infantil.....	23
1.3 Transtornos psiquiátricos relacionados ao comportamento alimentar	24
1.3.1 Depressão e Obesidade.....	28
1.3.2 Agressividade.....	31
1.4 Estresse Oxidativo.....	34
1.4.1 Defesas Antioxidantes.....	37
2. Objetivos	
2.1 Objetivo Geral.....	40
2.2 Objetivos Específicos.....	40
3. Hipótese.....	41
4. Justificativa.....	42
5. Materiais e Métodos.....	43
5.1 Delineamento Experimental.....	43
5.2 Dietas Experimentais.....	45
5.3 Tarefas Comportamentais.....	47
5.4 Estresse Oxidativo.....	49
6. Resultados	
6.1 Efeito da dieta de cafeteria sobre parâmetros maternos.....	51
6.2 Efeito da dieta de cafeteria sobre parâmetros na prole.....	62
7. Discussão.....	77
8. Conclusão.....	98
9. Referências Bibliográficas.....	100

1. Introdução

1.1 Alimentação materna e efeitos sobre a prole

O crescimento e o desenvolvimento fetal são influenciados pelo ambiente intra-uterino. Desta forma a alimentação materna passa a ser um fator fundamental para a sobrevivência e saúde do feto que depende exclusivamente do fornecimento de nutrientes da mãe (MARTIN-GRONET e OZANNE, 2006).

A capacidade da mãe na transferência de nutrientes para sua prole depende de seu estado nutricional, peso, composição corporal e metabolismo. A partir de uma nutrição adequada disponível, o crescimento e o desenvolvimento passam a ocorrer de maneira natural, resultando no nascimento de uma prole saudável (MYATT, 2006). No entanto, existem situações em que ocorrem alterações no fornecimento energético, como por exemplo, em estados de desnutrição materna que causam prejuízos à prole (PALOU, et al., 2010). Da mesma forma o aumento da oferta de nutrientes também pode alterar o metabolismo da prole (DAS E SYSYN, 2004). Nesse sentido, qualquer variação no período de desenvolvimento pode causar uma resposta fetal de adaptação, que em longo prazo, pode levar a permanentes alterações metabólicas, endócrinas em diferentes estruturas do SNC (BENETTI, 2014).

A resposta adaptativa à exposição de fatores ambientais, estímulos ou desafios específicos, tanto no período pré-natal quanto pós-natal pode ser denominada, programação fetal (GALJAARD et al., 2013). A programação fetal é um mecanismo potencial para desenvolvimento de obesidade, hiperfagia, doença cardiovascular, transtornos metabólicos bem como alterações no comportamento relacionadas com doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) (ARMITAGE et al., 2004).

O consumo de dietas hipercalóricas, por mulheres em idade reprodutiva, associado ao aumento do índice de massa corporal (IMC) com conseqüente risco de obesidade é um dos principais fatores relacionados com complicações gestacionais e pós-gestacionais (OBEN et al., 2009).

Alguns estudos com animais demonstraram que a exposição fetal à dieta materna antes e durante o período perinatal é capaz de alterar funções metabólicas. Como consequência, ocorrem aumento de peso corporal, diabetes, dislipidemias, alterações de comportamento e aumento de estresse oxidativo (KOLETZKO et al., 1998; SAMUELSSON et al., 2008; BAYOL et al., 2008; AKYOL et al., 2009; LACERDA, 2009; REINHARD, WIDHT, 2009; CHECHI et al., 2010; RODRIGUEZ et al., 2012).

Nesta fase da vida o sistema nervoso se desenvolve em grande velocidade associado com aumento da neurogênese e migração neuronal (GERMANO et al., 2013).

O desenvolvimento de algumas estruturas do sistema nervoso central como, por exemplo, o hipotálamo pode ser afetado por uma dieta materna desbalanceada (MALDONADO-CEDILLO et al., 2015). O hipotálamo comunica o sistema nervoso central ao sistema endócrino, controlando a maioria das funções vegetativas, sendo de grande importância para regulação de funções biológicas. Esta estrutura cerebral possui vias de ligação com todos os níveis do sistema límbico que está relacionado ao controle das emoções, além de participar das funções de aprendizado e memória (PLAGEMANN et al., 2000; BEAR et al., 2007). O hipotálamo também está envolvido na programação do tecido adiposo, influenciando a produção de citocinas, síntese e liberação de leptina, principal hormônio responsável pelo controle da ingestão alimentar (BOURET e SIMERLY, 2004; TILLMAN et al., 2014)

A leptina é um hormônio peptídico descoberto por Zhang et al (1994), constituído por 167 aminoácidos (PROLO et al., 1998), produzido e liberado pelas células do tecido adiposo branco via transcrição do gene *ob* (ZHANG et al., 1994; PROLO et al., 1998; CALDEFIE-CHÉZET, 2001). A principal função de tal hormônio consiste na modulação de sinais de saciedade, por meio da inibição da síntese de NPY, que estimula o apetite e reduz o gasto energético (WANG et al., 1998; YOKOSUKA et al., 1998). Existem várias isoformas de receptores de leptina, sendo que o receptor que acredita-se mediar os efeitos sobre o comportamento alimentar encontra-se distribuído em núcleos hipotalâmicos diferenciados como o ventromedial e o lateral (LOFTUS et al., 2000). O núcleo arqueado é um de seus sítios de ação, sendo também sítio de produção do NPY (BUCHANAN et al., 1998; PROLO et al., 1998; JANG et al., 2000; THORSELL et al., 2002). Devido ao amplo espectro de

ação da leptina, uma série de funções regulatórias têm sido propostas, além do efeito anorexigênico, como a regulação da homeostase energética e da função reprodutiva (BUCHANAN et al., 1998). Além disso, a leptina pode ser produzida em pequenas quantidades no tecido muscular, na placenta e no estômago (WANG et al., 1998; LEPERCQ et al., 1998, BADO et al., 1998; LOFTUS, 1999). Importante ressaltar que os níveis de leptina encontram-se geralmente mais altos em fêmeas do que em machos, sugerindo uma interação entre o tecido adiposo e a produção hormonal, sendo possivelmente a sua liberação modulada de diferentes formas em machos e fêmeas, por hormônios androgênicos e estrogênicos (CASABIELL et al., 2001; PROLO et al., 1998; MYSTKOWSKI e SCHWARTZ, 2000). Foi observado que a concentração de leptina é duas a três vezes maior em mulheres do que em homens, devido a sua composição corporal, pois apresentam maiores índices de tecido adiposo quando comparado aos homens (AHIMA e FLIER, 2000).

Nesse sentido, a leptina age no hipotálamo, principalmente no núcleo arqueado enviando uma série de sinais em resposta à ingestão ou à privação de alimentos. Atuando desta forma sobre a regulação da ingestão de alimentos e/ou o gasto energético. Situações que aumentam a concentração plasmática de leptina levam à inibição dos neurônios do núcleo arqueado, causando diminuição da ingestão alimentar. De forma semelhante em situação oposta, em resposta a baixas concentrações de leptina, ocorre ativação dos neurônios que sintetizam NPY estimulando a ingestão de alimentos (RIBEIRO, 2007).

A quantidade de alimentos ingeridos pela mãe é capaz de influenciar o desenvolvimento embrionário (BILBO, 2014; WARE et al., 2015). Especialmente, o aumento no consumo de alimentos ricos em ácidos graxos. Os ácidos graxos atravessam a barreira placentária e chegam ao feto, atuando sobre a composição de triglicerídeos armazenados e dos constituintes de membrana celular de diferentes tecidos, assim como, o cérebro (ALBUQUERQUE et al., 2006).

Os ácidos graxos são constituintes estruturais das membranas celulares, cumprem funções energéticas e de reservas metabólicas (VALENZUELA, 2003). Dentro da diversidade de ácidos graxos, há os que são sintetizados endogenamente, no entanto aqueles os quais o organismo não é capaz de sintetizar são denominados ácidos graxos essenciais são eles: o ácido linolênico (ω -3), o

ácido araquidônico (ω -6) e ácido linoléico (ω -6). Alguns estudos apontam que suas propriedades favorecem o desenvolvimento cerebral da prole (VALENZUELA, 2001; GOLOMB et al., 2012)

O ω -6 e o ω -3 são precursores dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa. Ácido araquidônico (AA), ácido eicosa-pentaenóico (EPA), e ácido docosahexaenóico (DHA). O ácido araquidônico (série ω -6) tem grande importância nos primeiros meses de vida, sendo constituinte de estruturas celulares e precursor de mediadores inflamatórios (SCHMEITS et al., 1999). O ácido docosahexaenóico (série ω -3) juntamente com uma série de aminoácidos é considerado o ácido graxo mais importante no desenvolvimento cerebral de neonatos (CORRIA, 2001).

Além de sua importância para o desenvolvimento cerebral o consumo de ácidos graxos é importante para síntese de triglicerídeos armazenados no tecido adiposo. Em mamíferos existem dois tipos de tecido adiposo classicamente descritos: tecido adiposo branco e tecido adiposo marrom. Ambos estão envolvidos no balanço energético, porém o tecido adiposo branco está principalmente envolvido na estocagem de energia na forma de triacilgliceróis. Alterações no tamanho (diâmetro e volume) de adipócitos ocorrem em resposta à ativação de suas vias metabólicas, que são a lipogênese e a lipólise (QUEIROZ, et al., 2009). Tais alterações variam de acordo com a necessidade de incorporação ou liberação de lipídeos, que dependem, entre outros fatores, do estado nutricional do indivíduo.

A obesidade infantil resulta da combinação de hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos. Por muito tempo, acreditou-se que adultos apresentariam número fixo de adipócitos, no entanto este tipo de célula sofre renovação constante e o potencial de gênese celular persiste durante toda a vida do indivíduo (SPALDING et al., 2008). Estes fatores estão relacionados a predisposição de obesidade infantil na vida adulta (FALL, 2009).

Evidências ligando o estresse intrauterino à programação fetal são fatos convincentes de que a dieta materna pode determinar características na vida adulta dos descendentes (RINAUDO e WANG, 2011). Embora os estudos realizados com animais forneçam múltiplos mecanismos biologicamente plausíveis para programação fetal, muitas questões permanecem sem esclarecimento. Os

mecanismos que levam ao desenvolvimento da doença no adulto devido a uma má alimentação materna necessitam ser investigados, de modo que novas alternativas sejam desenvolvidas para minimizar os efeitos maléficos da dieta gerados no período fetal.

1.2 Dieta de Cafeteria e Obesidade

A Dieta de Cafeteria é constituída por alimentos altamente palatáveis, com elevado teor de carboidratos simples, cereais refinados, gordura (principalmente saturada e/ou *trans*) e baixo teor de fibras alimentares. Essa dieta tem carência em vitaminas e minerais. O protocolo experimental da dieta de cafeteria varia entre alguns autores, o modelo consiste em acrescentar, associar ou substituir ração padrão para roedores, por alimentos calóricos consumidos por humanos, como chocolate, amendoim, salsichas, leite condensado, bolo, biscoitos, refrigerante, entre outros (ROTHWELL, 1988). Nesse modelo, os animais têm acesso livre a ração padrão e água enquanto simultaneamente é oferecida a dieta altamente palatável *ad libitum*. Esta dieta promove hiperfagia voluntária, que resulta em rápido ganho de peso, aumento do tecido adiposo, além de influenciar no desenvolvimento de parâmetros pré-diabéticos tais como a intolerância à glicose entre outros (ESTADELLA et al., 2004; BOUANANE et al., 2009; MANIAM e MORRIS, 2009; BAYOL et al., 2010; KROLOW et al., 2010; WRIGHT, 2011; MUCELLINI et al., 2011; MACEDO et al., 2012)

Dados da literatura tem demonstrado que o consumo desse tipo de dieta com elevada densidade calórica e desequilíbrio na oferta dos macro e micronutrientes gera alterações metabólicas, dentre elas o desenvolvimento da obesidade (ALBUQUERQUE et al., 2006; SAMPEY, 2011; MACEDO et al., 2012; CARILLON et al., 2013). Por esta razão a Dieta de Cafeteria tem sido utilizada como modelo experimental de indução de obesidade em roedores (SAMPEY, 2011; PINTO JUNIOR, 2012; MARTIRE et al., 2013; SHIVAPRASAD et al., 2014) Este modelo se associa ao estilo de alimentação ocidental e atualmente é um dos mais relacionados a pandemia da obesidade

A obesidade ocorre tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, superando questões clássicas como a desnutrição e as doenças infecciosas (FISBERG, 2003).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2002), a obesidade pode ser definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal com um potencial prejuízo à saúde. É uma doença crônica de etiologia multifatorial. Comumente está relacionada a vários fatores, que podem ser genéticos ou ambientais, como padrões dietéticos, atividade física ou ainda fatores individuais de susceptibilidade biológica, entre muitos outros, que interagem no desenvolvimento desta patologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2008; SUBOC et al., 2013).

Desta forma tal patologia pode ser caracterizada como uma síndrome por estar relacionada a diversas comorbidades e uma série de características como resistência à insulina, dislipidemia, certos tipos de câncer e doenças cardiovasculares (PARENTE et al., 2008; ASHINO et al., 2011).

Quanto ao contexto epidemiológico da doença alguns dados são importantes para contextualização do panorama mundial. Desde a década de 80 o número de casos de obesidade duplicaram em todo o mundo. Em 2008 1,5 bilhões de adultos apresentavam sobrepeso (WHO, 2011). Em estudo realizado por Fett et al (2010) que avaliou em mulheres a associação de fatores predisponentes de obesidade concluiu que além da dieta inadequada, fatores genéticos o principal hábito relacionado a obesidade foi o sedentarismo. De acordo com a pesquisa Vigitel (2012) – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico – 41% dos homens praticam exercícios físicos. Já entre as mulheres esse índice é de apenas 26%.

No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2002/03 revelaram que cerca de 40% dos adultos no Brasil estavam com sobrepeso, e que 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres eram obesas. Dados da POF 2002-2003 mostram que o Brasil apresentou prevalência de 11% de obesidade na população acima de 20 anos (IBGE, 2004).

Em Portugal um estudo realizado pelo Observatório Nacional da Aptidão Física e do Desporto no ano de 2011 mostrou que cerca de metade dos adultos (51,5%) apresentam sobrepeso ou obesidade (37,7% de sobrepeso e 13,8% de obesidade) com média de 39,3 anos de idade (ONAFD, 2011).

No entanto esta doença não acomete apenas adultos, dados informados pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) mostraram que 17,6% das crianças e adolescentes de 2 a 19 anos estão obesos nos Estados Unidos (OGDEN et al., 2010). No Brasil a POF 2008-2009 mostrou que 4,9% dos adolescentes de 10 a 19 anos estavam obesos e 20,5% com sobrepeso (IBGE, 2010). Os dados da Organização Mundial da Saúde revelaram que no mundo, mais de 42 milhões de crianças apresentavam sobrepeso (WHO, 2010).

1.2.1 Obesidade Infantil

Nas últimas décadas, os índices de obesidade infantil aumentaram significativamente em todo o mundo (WHO, 2013). Estima-se que cerca de 80% das crianças obesas serão também obesas quando adultas. A alta prevalência desta síndrome está associada ao desenvolvimento de patologias na vida adulta principalmente doenças crônicas não-transmissíveis como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias, doenças cardiovasculares, inclusive transtornos psiquiátricos (BESSESEN, 2008, KAILA e RAMAN, 2008).

No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (POF), mostrou que a taxa de sobrepeso em meninos na faixa etária de 19 anos aumentou de 3,7% em 1974-1975 para 21,7% em 2008-2009, para as meninas, a proporção aumentou de 7,6% para 19,4% no mesmo período de tempo.

Neste contexto os estudos em obesidade infantil tornam-se alarmantes, pois cada vez mais crianças e adolescentes estão desenvolvendo doenças que anteriormente acometiam apenas adultos (KLEIN e DIETZ, 2010; ESCRIVÃO et al., 2010). Pessoas obesas, particularmente crianças e adolescentes, frequentemente apresentam baixa auto estima, afetando o desempenho escolar e os relacionamentos (ABRANTES et al., 2002)

Dados da literatura demonstram um aumento na prevalência de crianças e adolescentes com excesso de peso nos países em desenvolvimento (WHO, 2000; FLYNN et al., 2006; OGDEN et al., 2007; ONIS, BLOSSNER e BORGHI, 2010).

1.3 Transtornos psiquiátricos relacionados ao comportamento alimentar

O humor é definido como um estado de ânimo sentimento difuso que pode levar-nos a tomar medidas de auto-regulação para manter o “bom humor” ou eliminar o “mau humor” (MORRIS e REILLY, 1987). A modulação do humor ocorre por meio da ação de diferentes neurotransmissores tais como: serotonina, dopamina, noradrenalina e adrenalina que além de serem importantes reguladores do humor ainda estão associados a efeitos neuroquímicos e comportamentais variáveis (FERNSTROM, 1994).

Os nutrientes da dieta influenciam diretamente a síntese de neurotransmissores do cérebro bem como a ativação de rotas neuroquímicas relacionadas aos mecanismos de recompensa (BEAR et al., 2006). Deste modo a serotonina, dopamina, noradrenalina possuem sua síntese determinada a partir de aminoácidos aromáticos (triptofano e tirosina, respectivamente) provenientes da dieta (FEIJÓ, BERTOLUCI e REIS, 2010).

Serotonina:

Este neurotransmissor (5-hidroxitriptamina, 5HT) é formado pela hidroxilação e descarboxilação do triptofano. Forma-se por ação sequenciada de duas enzimas a triptofanhidroxilase (triptofano + O₂ + tetrahydro-biopterina → 5-hidroxi-triptofano + dihydro-biopterina + H₂O) e uma descarboxilase (5- hidroxi-triptofano → 5-hidroxi-triptamina + CO₂).

A 5-HT apresenta controle sobre a fome e a saciedade através de diversos receptores, com diferentes funções. Existem sete famílias diferentes de receptores de 5-HT, e em algumas dessas famílias há vários subtipos de receptores, principalmente em receptores 5-HT₁ e 5-HT₂ (FEIJÓ, BERTOLUCI e REIS, 2010).

O receptor 5-HT_{2C} é o mais importante em relação à ingestão de alimentos e balanço energético. Camundongos com carência do gene para tal receptor tornam-se obesos e epiléticos, enquanto agonistas com atividade no receptor 5-HT_{2C} produzem diminuição da ingestão alimentar (WARD et al., 2008). Níveis elevados de serotonina diminuem a ingestão energética total, ou seletivamente o consumo de carboidratos em relação ao consumo protéico (LAM et al., 2008).

Catecolaminas:

As catecolaminas recebem este nome por apresentarem um núcleo catecol. Dopamina, noradrenalina e adrenalina são neurotransmissores e/ ou hormônios na periferia e no sistema nervoso central. São sintetizados a partir de um aminoácido, a tirosina. A noradrenalina é o principal neurotransmissor simpático. Dopamina, precursor da noradrenalina, tem atividade biológica periférica, mais particularmente no rim, e serve como neurotransmissor em muitas rotas importantes do sistema nervoso central. A adrenalina é formada pela N- metilação da noradrenalina; é o hormônio liberado da glândula supra-renal e estimula em diversos órgãos os receptores de catecolaminas. A adrenalina é encontrada em menor quantidade no sistema nervoso central, pois somente alguns neurônios usam-na como neurotransmissor. As catecolaminas exibem efeitos excitatórios e inibitórios do sistema nervoso periférico além de ações no SNC como estimulação da respiração e aumento da atividade psicomotora, aumento nos batimentos cardíacos assim como efeitos inibitórios nas células de músculo liso e nos vasos que fornecem sangue aos músculos (BEAR et al., 2006)

O comportamento alimentar é um modulador importante do humor. Existe uma interação complexa entre humor, estado emocional e comportamento alimentar. Dados da literatura demonstram que os indivíduos podem regular suas emoções e humor por meio da escolha do tipo e da quantidade de alimentos (SINGH, 2014).

O consumo de alimentos altamente palatáveis e de outros comportamentos gratificantes deram origem a teoria de que os dois podem estar interligados por ativarem os neurônios de dopamina da via mesolímbica, a qual esta mais envolvida nos processos de dependência através da via mesolímbica de compensação (VUCETIC e REYES, 2010).

O comportamento alimentar é capaz de gerar alterações na síntese ou secreção destes neurotransmissores, os quais estão relacionados a diversos distúrbios psiquiátricos, podendo afetar a memória, gerar ansiedade, depressão e até mesmo agressividade (YU et al., 2010; WARNEKE et al. 2014.; SINGH, 2014; GOLOMB et al., 2012). Diversos estudos sugerem que a investigação sobre se as dietas não balanceadas podem ter impacto sobre diversas

características comportamentais como a perda de memória (YU et al., 2010; KOSARI et al., 2012; BEILHARZ et al., 2014.). De acordo com a literatura a obesidade está correlacionada com um aumento probabilidade de desenvolver declínio cognitivo relacionado com a idade (COHEN, 2010; GUNSTAD et al. , 2010)

Estudos com camundongos (HEYWARD et al., 2012) e ratos (BEILHARZ et al., 2013) submetidos à dieta hipercalórica mostraram que o consumo crônico de um alto teor de gordura na dieta contribui para prejuízo na memória espacial, sugerindo desta forma uma relação entre dieta, estresse oxidativo e processos inflamatórios no hipocampo. Esses três fatores podem estar interligados na modulação da perda de memória.

Além de distúrbios relacionados à memória alguns estudos mostram que a dieta é capaz de induzir ansiedade nos animais (WRIGHT et al., 2011; WARNEKE et al., 2014;). Andrade e Gorenstein (1998) descrevem a ansiedade como um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos, que faz parte do desenvolvimento do ser humano, podendo tornar-se patológica quando ocorre de forma exagerada e sem uma situação real ameaçadora que a desencadeie. Os transtornos de ansiedade são um dos quadros psiquiátricos mais comuns, tanto em crianças como em adultos (GARIEPY et al., 2010).

Wright et al (2011) verificou que a prole de machos alimentada com dieta de cafeteria apresentou maior tempo de exploração nos braços abertos no teste de ansiedade Labirinto em Cruz Elevado, assim como o número de *groomings*, estas duas medidas são importantes marcadores do aumento de ansiedade em animais expostos a esse tipo de dieta.

Sullivan et al (2010) demonstrou que apenas a prole de fêmeas de primatas cujas mães foram alimentadas com dieta de cafeteria apresentaram aumento da ansiedade nos testes de objetos novos. As alterações no estado ansioso não foram encontradas quando a prole avaliada foi do sexo masculino. Isso pode sugerir a influência dos hormônios sexuais sobre o comportamento ansioso ser aumentado em fêmeas. Em geral, a maior parte da prole (78%) apresentou algum tipo de comportamento alterado (ansioso e / ou agressivo) durante o teste. Estes resultados corroboram com as evidências em humanos, em que as fêmeas são mais pré dispostas ao desenvolvimento de quadros de ansiedade do que os homens, e que a

associação entre obesidade e ansiedade é mais forte nas mulheres do que os homens (DESAI et al., 2009). Além disso, situações de estresse podem gerar ansiedade acompanhada pelo aumento o consumo de carboidratos, pois estes podem estar relacionados a uma melhora do bem-estar do indivíduo, e como consequência disso as pessoas podem se tornar obesos. Acredita-se que existe alguma propriedade neste tipo de alimento que atua via secreção de insulina e na razão de triptofano no plasma, que aumenta a liberação de serotonina, a qual está envolvida com o controle do humor (WURTMAN e WURTMAN, 1995), além de controlar o comportamento alimentar em mamíferos. Em estudos farmacológicos, drogas que alteram de uma forma direta ou indireta os níveis pós-sinápticos de serotonina, causando um estímulo de tais vias, determinam um decréscimo no consumo de alimento em mamíferos de diferentes espécies (HALFORD e BLUNDELL, 2000; ARKLE e EBENEZER, 2000; FINN et al., 2001; VICKERS et al., 2001; BROWN et al., 2001). Em contraste, substâncias que bloqueiam receptores serotoninérgicos pós-sinápticos, ou que causam a diminuição da neurotransmissão serotoninérgica pela ativação de autorreceptores, geralmente aumentam a ingestão de alimento. O consenso geral desenvolvido é que a serotonina apresenta um papel inibitório no comportamento alimentar (SIMANSKY, 1996). Já a noradrenalina, atuando sobre receptores no núcleo paraventricular (PVN), estimula a ingestão de carboidratos (HALMI, 1995, LEIBOWITZ e SHOR-POSNER, 1985), porém quando a estimulação ocorre em receptores β_2 no hipotálamo perifornical causa uma diminuição no comportamento alimentar (LEIBOWITZ e SHOR-POSNER, 1985; BISHOP et al., 2000). É importante ressaltar que muitos dos neurotransmissores envolvidos na regulação do comportamento alimentar apresentam uma determinada ação influenciada pela região e pelo tipo de receptores aos quais se ligarão, como no caso da noradrenalina, da serotonina e da dopamina. Assim também, geralmente a ativação de receptores 5HT_{1A} causa hiperfagia, enquanto a ativação de receptores 5HT_{1B} determinam efeitos hipofágicos (COLLIN et al., 2000). Existem também relatos sobre o envolvimento de receptores 5HT_{2C} na regulação do comportamento alimentar, onde pré-tratamento com DOI, agonista de receptores 5HT_{2C} e 5HT_{2A}, inibe o comportamento alimentar estimulado pelo NPY no PVN (COLLIN et al., 2000; CURRIE et al., 2002, BOUWKNECHT et al., 2001; DATLA e CURZON, 1997). A modulação da serotonina pode ocorrer via uma inibição do NPY envolvendo

receptores do tipo 5HT_{2A} ou 5HT_{2C}, ou por outros mecanismos que não envolvam a participação de tal neuropeptídeo, que estão relacionados com receptores 5HT_{1A},_B e 5HT_D (CURRIE, et al., 2002). Já o neurotransmissor GABA inibe os disparos de neurônios dopaminérgicos, inibindo o comportamento alimentar. No caso dos opióides endógenos, estes estimulam o comportamento alimentar quando atuam no PVN (HOEBEL, 1979), em geral influenciando a ingestão de alimentos com alto teor em gordura (ROSMOS et al, 1987).

1.3.1 Depressão e obesidade

A depressão é uma doença comportamental, caracterizada por alterações fisiológicas e neuroquímicas. Um dos principais sintomas é refletido pela presença de humor deprimido, perda do interesse na realização de atividades anteriormente prazerosa, esta doença é capaz de afetar de 15-20% das pessoas em algum momento da vida (APA, 2002; IRWIN, 2008; CAMPAYO et al, 2010). Este transtorno constitui um dos mais graves problemas de saúde mental no mundo contemporâneo sendo um dos maiores responsáveis (dentre as doenças mentais) de óbitos por suicídio em países desenvolvidos (WHO, 2011). Alguns dados de acordo com a Organização Mundial da Saúde revelam que 850.000 vidas são perdidas a cada ano em detrimento de suicídio causado pela depressão.

Segundo o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* - DSM IV-TR (APA, 2002), além destas alterações de humor este problema apresenta diversos sintomas clínicos como, distorções do apetite, alterações do peso, sentimento de inutilidade, culpa excessiva, baixa autoestima, fadiga incluindo até a motivação suicida. Além disso, apetite e o comportamento alimentar estão frequentemente alterados na depressão, onde, o consumo de carboidratos e açúcares simples parece estar aumentado e há uma diminuição no consumo de fruta, vegetais e carne (MIKOLAJCZYK et al., 2009).

Alterações no estado de humor como ansiedade e depressão afetam o comportamento alimentar e a escolha por determinados tipos de alimentos, podendo estar relacionados com comportamentos compulsivos como de adição de drogas ou compulsão por alimentos palatáveis que induzem sentimentos prazerosos (KELLEY et al, 2005; PATERSON e MARKOU, 2007; MANIAM e MORRIS, 2010). Estudos

com humanos demonstram que em situações de emoções negativas apresenta aumento de consumo de comidas palatáveis (MACHT, 2008). Por essa razão associa-se muitas vezes o estado depressivo com o desenvolvimento de obesidade (FAITH et al., 2011). Essa associação pode estar interligada em dois sentidos: (Figura 1)

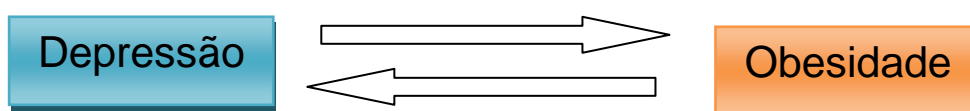


Figura 1. Modelo de associação bidirecional entre depressão e obesidade

A revisão da literatura sugere que a obesidade e a depressão podem ter uma relação causal, na qual essa associação pode ser bidirecional (Figura 1), enquanto alguns estudos têm demonstrado que a depressão está associada ao ganho de peso subsequente a obesidade, enquanto outros mostraram que a obesidade é associada com o desenvolvimento da depressão (BARRY et al., 2008; MARKOWITZ, et. al., 2008; HERVA et al, 2006). Luppino et al (2010) em um estudo longitudinal de meta-análise sobre interações entre obesidade e depressão, revelou uma associação bidirecional, ou seja, pessoas obesas tinham um aumento de 55% risco de desenvolvimento da depressão ao longo do tempo, ao passo que pessoas deprimidas tinham um risco aumentado de se tornar 58% obesos.

Os transtornos de humor podem ser desencadeados por certos tipos de alimentos. Em dietas ocidentais ricas em gordura saturada e com pouca quantidade de gorduras poliinsaturadas e mono-insaturadas existe uma tendência do aumento na incidência de depressão (ROMAGUERA et al.,2010; MOZAFFARIAN et al., 2011). Essas mudanças em decorrência do quadro de obesidade podem levar a deficiências neurológicas e desenvolver transtornos de humor como depressão e ansiedade (WEBER-HAMANN ETAL, 2002).

No entanto um indivíduo que apresente um quadro depressivo, passa a ingerir maior quantidade de alimentos ricos em carboidratos, segundo a literatura o consumo deste tipo de alimento esta associado à diminuição dos sintomas

depressivos (PEPINO et al., 2009; SHABBIR et al., 2013). Este quadro também é comum em casos de estresse e fumantes, a literatura sugere que assim como a nicotina é capaz de aumentar a síntese de serotonina, o consumo elevado de carboidratos também é capaz de aumentar a atividade central deste neurotransmissor no cérebro (WURTMAN e WURTMAN, 1989; CIZZA et al., 2005; MILLER, 2005). Em consequência do elevado consumo de alimentos densamente energéticos indivíduos depressivos podem desenvolver obesidade.

Depressão e ansiedade podem ser ligadas a comportamentos compulsivos tais como o consumo de drogas e desejo por alimento palatável que induzindo a sensação de prazer (PATERSON e MARKOU, 2007). Mostrando desta forma uma possível ligação entre alimentos palatáveis e sentimentos emocionais positivos, gerando uma sensação de conforto ou prazer sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

Em humanos, a depressão melancólica esta associada a alguns sintomas como hipercortisolismo, anedonia, hipofagia e baixo peso, no entanto algumas formas atípicas de depressão mais comuns são caracterizadas pela redução da atividade do HHA, causando desta forma um aumento no apetite, no consumo de carboidratos e ganho de peso (JURUENA e CLEARE, 2007).

Assim como outros tipos de comportamentos a depressão também está associada a diminuição de serotonina no sistema nervoso central, este neurotransmissor participa na regulação do consumo alimentar e é regulado através do consumo de alimentos que possuem triptofano em sua composição. Dados da literatura mostram que a síntese de serotonina no cérebro pode aliviar os sintomas de depressão assim como o consumo de carboidratos (MILLER et al., 2005; SHABBIR, et al., 2013).

Estudos pré-clínicos têm sido desenvolvidos na busca da fisiopatologia desta patologia utilizando modelos animais. Sendo possível associar o efeito das dietas sobre o respectivo comportamento (SINGH et al. 2011; MANIAN e MORRIS, 2012; AKUBUIRO et al., 2013).

1.3.2 Agressividade

O comportamento agressivo pertence naturalmente a todas as espécies animais. Do ponto de vista biológico, esse comportamento pode ser considerado uma forma de comunicação social destinada ao controle do ambiente social (KOOLHAAS et al., 2013). Segundo Coccaro et al (2011) agressão se refere a ações que são desenvolvidas com o intuito de causar danos a outro indivíduo. Embora existam muitas formas de comportamento agressivo, é possível distinguir duas grandes categorias de agressão: uma com o objetivo de competir por recursos (agressão competitiva) e a outra relacionada com a auto-proteção ou de seus descendentes de sujeitos potencialmente perigosos ou predadores (agressão de proteção (ARCHER, 1988).

A agressividade está sempre relacionada ao ataque e interação com um adversário, e normalmente resulta em prejuízos para um dos oponentes. Apesar de tal mecanismo de controle existem exemplos de agressão violenta (onde o animal ataca partes do corpo do adversário como garganta, barriga e patas), que pode, assim, ser definida como uma forma de prejuízo da agressão onde os mecanismos de controle não são efetivos (DE BOER E KOOLHAAS, 2005). No entanto, na natureza, certos tipos de comportamentos foram desenvolvidos para minimizar ou evitar estes ataques, como a submissão e a reconciliação. Este conceito é válido tanto para agressividade em animais quanto em humanos (GEEN, 2001).

Enquanto no reino animal a agressão é motivada por processos naturais como disputa de território, recursos, por outro lado a agressão em humanos pode ser motivada ou apenas impulsionada pelo descontrole emocional, tendo o motivo final de prejudicar o alvo, e ocorrendo como uma reação a alguma provocação percebida. Sensações negativas produzido por experiências desagradáveis estimula automaticamente vários pensamentos, memórias, reações motoras expressivas, e respostas fisiológicas associadas as tendências luta e fuga (BERKOWITZ, 1993).

A agressividade é considerada uma situação anormal de comportamento, onde a maior parte dos problemas ocorre por estar associada a outros transtornos psiquiátricos (HALLER e KRUK, 2006). Este tipo de comportamento é considerado um sintoma chave para o desencadeamento de transtornos de humor e de personalidade, entre eles estão a esquizofrenia, transtorno bipolar, ansiedade e sintomas depressivos (BRONSARD et al., 2010; SOKIA, 2011; VOLAVKA, 2013).

Além de ser motivada por estímulos externos a agressividade pode ser desencadeada por alterações endógenas induzidas por hormônios, predisposição genética ou ainda pela ingestão de alimentos (GOLOMB et al., 2012). Cabe ressaltar que as vias de ativação deste comportamento são semelhantes em animais e humanos. Diversos sistemas neurológicos estão envolvidos, principalmente o sistema serotoninérgico que pode influenciar diversos tipos de comportamento como depressão (MANN et al. 2001; MANHAES DE CASTRO, 1995), ansiedade (RIBAS, et al. 2008,), agressividade (DAVIDSON et al. 2000; MANHAES DE CASTRO, R. et al. 2001) bem como o comportamento alimentar (LEIBOWITZ e SHOR-POSNER, 1986).

O sistema serotoninérgico é influenciado por fatores externos, mais especificamente pelos nutrientes da dieta (WURTMAN e WURTMAN, 1989). Alimentos ricos em carboidratos aumentam a biodisponibilidade de triptofano. Esse aminoácido é transportado para o interior do neurônio serotoninérgico, onde irá sofrer a ação da triptofano hidroxilase e posteriormente convertido a 5-HT (ERIKSSON e LIDBERG, 1997).

Estudos tem demonstrado que a manipulação nutricional durante o período de desenvolvimento fetal, mais especificamente relacionado ao desenvolvimento do SNC, pode provocar alterações permanentes na morfologia e na funcionalidade bem como transtornos comportamentais dependendo do tempo de exposição a dieta (HANSEN et al., 1997). A dieta possui extrema importância, pois o desenvolvimento neural apresenta uma sequência de crescimento bastante determinada, com aumento do tamanho e número de células, esses eventos determinam a estrutura morfofuncional definitiva presente no adulto (KOLETZKO et al., 1998).

A vulnerabilidade do sistema nervoso central permitiu que fosse denominado como período crítico do desenvolvimento a fase inicial da sua formação (BHUTTA e ANAND, 2002). Os períodos de desenvolvimento podem variar entre as espécies: no rato, por exemplo, corresponde às três primeiras semanas de vida pós-natal o que coincide com o período de lactação (SMART e DOBBING, 1971).

No processo de desenvolvimento cerebral e embriogênese a neurotransmissão serotoninérgica tem uma participação fundamental, possivelmente exercendo uma função neurotrófica (sinalização neuronal que garante o crescimento e o

desenvolvimento cerebral) ou sinalizadora neuronal durante a fase embrionária (PALÉN et al., 1979).

Coccaro et al. 1997 cita que o aumento da disponibilidade de serotonina na sinapse neural decorrente do uso de medicação, pela inibição da recaptação de serotonina pode reduzir a frequência e a gravidade dos episódios agressivos impulsivos indivíduos agressivos. A grande parte dos receptores serotoninérgicos estão localizados no córtex pré-frontal e áreas límbicas do cérebro, as quais são responsáveis pelo comportamento social e emocional, desta forma sustentando a hipótese de que os déficits serotoninérgicos afetam de certa forma o processamento do mecanismo de regulação de raiva que funcionam como gatilhos para a agressão (VEENEMA e NEUMANN, 2007).

Golomb et al (2012) publicaram o primeiro estudo relacionando consumo de ácidos graxos trans da dieta com o comportamento agressivo, trata-se de um estudo epidemiológico com seres humanos onde 1018 adultos com idade mínima de 20 anos foram selecionados e avaliados de acordo com um questionário de frequência alimentar e um questionário com índices preditores de agressividade. Os resultados mostram que existe uma forte associação entre consumo de ácidos graxos trans e agressividade.

A Organização Mundial da Saúde relata que a violência interpessoal além de ser um fator importante para mortes em todo o mundo está relacionado a graves problemas de saúde nas vítimas sobreviventes de agressão (LIVTIN et al., 2007).

Assim, há uma necessidade de entender estes comportamentos e seus mecanismos, assim como fatores de modulação que podem relacionar a dieta do indivíduo com o gatilho para o desenvolvimento do comportamento do tipo agressivo. Para o desenvolvimento pré-clínico de estudos modelos animais são essenciais para obter suporte experimental da natureza causal e fisiológica, sem a interação de fatores ambientais e sociais relacionados à agressão.

1.4 Estresse Oxidativo

Várias alterações metabólicas são causadas pela obesidade dentre elas podemos citar alterações relacionadas à processos oxidativos (BONDIA-PONS et al., 2012).

O estresse oxidativo é caracterizado por um desequilíbrio entre substâncias pró-oxidantes e antioxidantes, com favorecimento das formas oxidantes. Esta situação pode ocorrer devido à diminuição das defesas antioxidantes e consequentemente um aumento nos níveis de oxidantes ou por aumento nos níveis de metais de transição, ou por combinação de qualquer desses fatores (HALLIWELL, 2001). As Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) são os oxidantes mais estudados e apresentam alto poder de geração de injúria.

As Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) são radicais obtidos pela redução de $O_2(O_2^{\bullet-}$ e OH^{\bullet}), porém também caracterizam alguns derivados de oxigênio não-radicais como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o oxigênio singlet (1O_2), o ácido hipocloroso e o ozônio (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007). Dentre as ERO, está o radical hidroxil (OH^{\bullet}) que é a ERO mais reativa de todas, e a que apresenta meia vida mais curta. Esta ERO reage amplamente com aminoácidos, fosfolípides, ácido desoxirribonucleico (DNA), ácido ribonucleico e ácidos orgânicos (BARNES, 1990)

Vários estudos vêm sendo realizados com modelos animais e/ou humanos demonstrando a influência do estresse oxidativo e das ERO's na patogênese de várias doenças. Dentre estas, destacam-se as doenças pulmonares (BAST, *et al.*, 1991; BOVERIS *et al.*, 1986), cardiovasculares (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1998; SILVA *et al.*, 2005; WAJCHEMBERG, 2002) e neurodegenerativas (TAVARES e AZEVEDO, 2003; PEDERZOLLI, 2007; ZANCHI, 2008), além da exacerbação do envelhecimento celular (REISS e GERSHON, 1967; MEYDAMI, 1992; LOPES TORRES, *et al.*, 1993).

O dano oxidativo pode ser prejudicial às estruturas encefálicas por meio de degeneração axonal e morte neuronal. O aumento na susceptibilidade do sistema nervoso central (SNC) ocorre devido ao alto consumo de oxigênio e elevada concentração de lipídios e ferro, agente oxidante, o que torna o SNC muito suscetível à lipoperoxidação. Além disso, os níveis de antioxidantes enzimáticos na região central são menores como, por exemplo, os níveis da enzima catalase (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2007).

Esses danos podem ser medidos através de marcadores de lesão como o malondialdeído (MDA), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS),

utilizados como indicadores danos de peroxidação lipídica (HALLIWELL e WHITEMAN, 2004)

Em pacientes obesos, o aumento do dano oxidativo pode ter como consequência a hiperglicemia, hiperlipidemia, aumento do tecido adiposo, inadequação do sistema de defesa antioxidante, aumento dos níveis de radicais livres e inflamação crônica. Devido às alterações no metabolismo de glicose e o metabolismo lipídico, o processo de resistência insulínica pode estar aumentado, desta forma promovendo o aumento da lipólise do tecido adiposo liberando triglicerídeos para a corrente sanguínea e consequente aumento de ácidos graxos livres circulantes. O fluxo aumentado de ácidos graxos livres no fígado e em outros tecidos aumentam a biodisponibilidade de triglicerídeos intracelulares e estimulam a secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) (ADELlet al, 2001).

Como consequência deste desbalanço a esteatose hepática é relatada em pacientes obesos. Bouanane et al (2010) avaliou o efeito da superalimentação (dieta hipercalórica) materna no fígado, VLDL e perfil lipídico na prole verificou que uma dieta rica em gordura durante a gravidez e aumentou significativamente os níveis lipoproteínas e lipídios no fígado com alterações em atividade das enzimas hepáticas e na composição de ácidos graxos, na vida adulta destes animais em comparação com as dos controles.

As concentrações destas espécies altamente reativas estão relacionadas a outras estruturas, além de efeitos no fígado podem ser importantes mediadores de danos à estruturas cerebrais sendo importantes na patogênese de diversas doenças relacionadas ao sistema nervoso central (RADAK et al., 2001). No estudo realizado por Krolow et al (2010) a exposição ao estresse crônico durante o livre acesso a ração normal e dieta palatável, verificou que houve alterações no comportamento dos animais, bem como alterações no DNA, além de desequilíbrio na atividade de enzimas antioxidantes, tais como CAT, GPx e SOD.

Outra situação bastante importante relacionada ao aumento do estresse oxidativo é o período gestacional onde há um aumento da atividade metabólica de mitocôndrias placentárias e uma diminuição da capacidade antioxidante (MYATT, 2006). As implicações do estresse oxidativo em doenças no adulto e a predisposição da prole de mães obesas a essas doenças levantaram a questão da possível ligação

entre o sistema oxidante / antioxidante, e ainda a conexão para o desenvolvimento de alterações metabólicas de longa duração. À medida que a prevalência da obesidade está alcançando proporções epidêmicas, a compreensão do efeito da supernutrição materna sobre o desenvolvimento da prole e as suas consequências a longo prazo sobre a saúde são de particular importância. Os mecanismos pelos quais a superalimentação materna influencia o desenvolvimento fetal são extremamente complexos e modelos animais são necessários devido a limitações éticas e metodológicas.

Segundo Bounane et al (2009) mais estudos são necessários em relação a maternidade e desenvolvimento fetal relacionados a sistemas antioxidantes. Estudos com mães obesas são extremamente necessários para aumentar o conhecimento dos efeitos da obesidade materna na prole. E a conseqüente implicação do estresse oxidativo em doenças na vida adulta e a predisposição da prole de mães obesas para elucidar questões sobre a possível interação entre oxidação/ antioxição e desenvolvimento a longo tempo de anormalidades metabólicas.

No estudo de Oben et al (2010), a prole de mães obesas que durante a gestação e lactação apresentavam maior conteúdo de triglicerídeos no fígado, aumento de enzimas hepáticas sinalizadoras de dano hepático e liberação de substâncias indutoras de fibrogênese hepática.

Embora diferentes estudos têm demonstrado que a obesidade materna é associada com o aumento do estresse oxidativo e da peroxidação lipídica (RINAUDO e WANG, 2012) e que está associada com alterações metabólicas na prole, nosso estudo avaliará o efeito do estresse oxidativo no fígado de proles de mães obesas e não obesas.

1.4.1 Defesas antioxidantes

As defesas antioxidantes são sistemas que atuam isoladamente, porém de modo sinérgico, para retardar, prevenir ou evitar o dano oxidativo. As defesas antioxidantes podem ser classificadas distintamente em antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1998).

Dentre as enzimas antioxidantes, encontra-se superóxido dismutase (SOD), responsável pela dismutação do ânion superóxido formando peróxido de hidrogênio, como demonstra a reação a seguir: $(O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2)$. O peróxido de hidrogênio é menos tóxico e passível de ser detoxificado por outras enzimas antioxidantes como a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx)

A SOD pode ser encontrada em duas formas distintas indispensáveis à vida: uma forma citosólica dependente de cobre e zinco (CuZnSOD) e uma forma mitocondrial dependente de manganês (MnSOD) (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1998; ZELKO et al., 2002).

A catalase é uma ferrihemoenzima com a função principal de decompor peróxido de hidrogênio em oxigênio e água, conforme mostra a equação a seguir: $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$. Essa reação é fundamental no processo de detoxificação do organismo frente ao estresse oxidativo, porém em alguns tecidos como no tecido nervoso encontram-se baixas concentrações dessa enzima (HALLIWELL e GUTTERIDGE 1998; FRIDOVICH, 1998).

A glutathione peroxidase (GPx) é a principal enzima antioxidante das mitocôndrias dos mamíferos. Esta selenoenzima (utiliza selênio como cofator) catalisa a redução do peróxido de hidrogênio e peróxidos orgânicos em seus correspondentes álcoois às custas da conversão da glutathione a dissulfeto de glutathione (FERNÁNDEZ-CHECA et al., 1998):

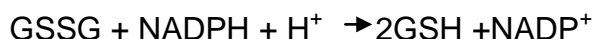
GPx



A glutathione reductase (GR) atua em conjunto com a peroxidase produzindo a forma oxidada de glutathione. Após a exposição da glutathione reduzida ao agente oxidante, ocorre a sua oxidação a dissulfeto de glutathione (GSSG). A recuperação da glutathione reduzida é feita pela enzima glutathione reductase, uma etapa essencial para manter íntegro o sistema de proteção celular. Habitualmente, a reserva intracelular de glutathione reductase é alta e somente uma grave deficiência desta

enzima resultará em sinais clínicos (FRIDOVICH, 1998). A reação catalisada pela glutathionaredutase (GR) é demonstrada a seguir:

GR



Entre as defesas antioxidantes não-enzimáticas destacam-se algumas substâncias, entre elas a vitamina E (α -tocoferol), vitamina C, β -caroteno e os flavonóides. A vitamina E é uma molécula lipossolúvel e tende a se concentrar no interior das membranas, agindo sinergicamente com ascorbato, sendo, então, um antioxidante estrutural da membrana (MYERS e TRAVIS, 1982).

A vitamina E (α -tocoferol) possui importante ação antioxidante porque fornece átomos de hidrogênio para as membranas celulares impedindo a reação em cadeia que se propaga nas membranas lipídicas (PERROTA e SHINEIDER, 1992; VALKO et al., 2007).

Considerações:

Com base no exposto anteriormente, este trabalho teve como objetivos gerais desenvolver um novo modelo de exposição à dieta de cafeteria em ratas prenhas nos períodos de gestação e avaliar seus efeitos sobre a prole. Dados da literatura têm demonstrado que o tipo de dieta utilizada no período gestacional e na lactação é de fundamental importância para o bom desenvolvimento da prole. Evidências apontam para os efeitos deletérios, ao longo da vida, induzidos por uma dieta rica em carboidratos e gorduras no período gestacional. Para tanto foi utilizado um protocolo adaptado de Macedo et al. (2012) e constituído de diferentes alimentos oferecidos in natura para os animais.

Considerados os aspectos abordados acima, os objetivos gerais desta dissertação de mestrado foram a avaliação dos efeitos da dieta de cafeteria nas ratas prenhas e nas proles sobre parâmetros antropométricos, comportamentais e bioquímicos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar parâmetros comportamentais, bioquímicos em ratos *Wistar* submetidos a diferentes tratamentos desde o período pré-gestacional de ratas progenitoras e sua prole.

2.2 Objetivos Específicos

- Monitorar o consumo alimentar dos animais submetidos à dieta controle e dieta de cafeteria ao longo do tratamento
- Monitorar a ingestão total de líquidos dos animais submetidos a dieta controle e dieta de cafeteria ao longo do tratamento
- Avaliar o ganho de peso dos animais submetidos às dietas: controle e cafeteria
- Avaliar o índice de Lee dos animais
- Avaliar a Eficiência Alimentar através de dois índices: Coeficiente de Eficácia Alimentar (CEA) e Ganho de Peso por Consumo Calórico (GPCC).
- Avaliar o estado depressivo dos animais por meio do teste comportamental Teste da Nado Forçado
- Avaliar o estado agressivo dos animais no teste comportamental do Residente Intruso
- Mensurar o peso do coração, fígado e gordura visceral (gonadal e perirrenal)
- Avaliar o perfil lipídico por meio da análise de triglicerídeos e colesterol total
- Avaliar o nível glicêmico dos animais ao final do tratamento.
- Determinar a lipoperoxidação hepática por meio do ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA)
- Avaliar parâmetros oxidativos no fígado dos animais submetidos à dieta controle e dieta de cafeteria por meio da atividade da enzima catalase
- Avaliar os níveis de carbonilas e sulfidrilas nas progenitoras e na prole de ambos os grupos.

3. Hipótese

O consumo da dieta de cafeteria será capaz de alterar o estado nutricional dos animais, bem como induzir a hiperfagia, causar alteração na composição corporal, além de alterações bioquímicas. Em relação aos comportamentos as dietas influenciarão aumentado o comportamento depressivo e o comportamento agressivo.

Neste contexto, a presente dissertação busca avaliar os efeitos causados pela superalimentação materna, sobre parâmetros bioquímicos e comportamentais na prole.

4. Justificativa

Tendo em vista a importância da alimentação materna no desenvolvimento fetal o presente estudo se faz necessário por avaliar o efeito da obesidade materna e consequências na prole. Muitos estudos relatam os efeitos da restrição de nutrientes na programação fetal, no entanto este trabalho avaliará os efeitos da superalimentação materna em diversos parâmetros bioquímicos e comportamentais na prole de animais.

Sendo assim, ressalta-se a importância de estudos que analisem o efeito da dieta sobre o aumento de peso e indução de obesidade dos animais além de avaliar o comportamento depressivo e agressivo.

5. Materiais e Métodos

Delineamento

Estudo Experimental

5.1 Animais e Desenho Experimental

Estudo 1:

Foram utilizadas 21 ratas (*Rattus norvegicus*, linhagem *Wistar*, variação *albinus*) com idade de 21 dias, peso entre 50-60g. Divididos em dois grupos: Ração padrão e Dieta de cafeteria. Durante um período de 8 semanas estes animais foram expostos a dieta, entre 9 e 10 semanas os testes comportamentais foram realizados. Após foram introduzidos 4 ratos machos adultos para acasalamento na modalidade harém (1 macho em cada caixa com 4 fêmeas por um período de 7 dias). Durante a gestação e amamentação as fêmeas permaneceram alocadas individualmente em caixas de moradia. A eutanásia foi realizada no dia do desmame das proles.

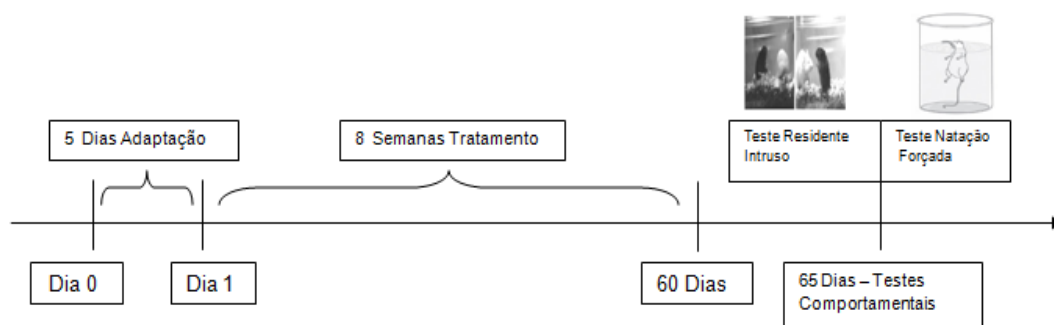


Figura 2. Linha do tempo representativa do estudo materno

Estudo 2:

As proles de machos iniciaram o estudo com 21 (Figura 3) dias de vida e foram divididas em diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria (Figura 4). Um total de 39 animais foram utilizados e expostos a dieta sobre o mesmo delineamento experimental materno. Após a realização dos testes comportamentais os animais foram eutanasiados por decapitação com guilhotina.



Figura 3. Linha do tempo representativa do estudo da prole

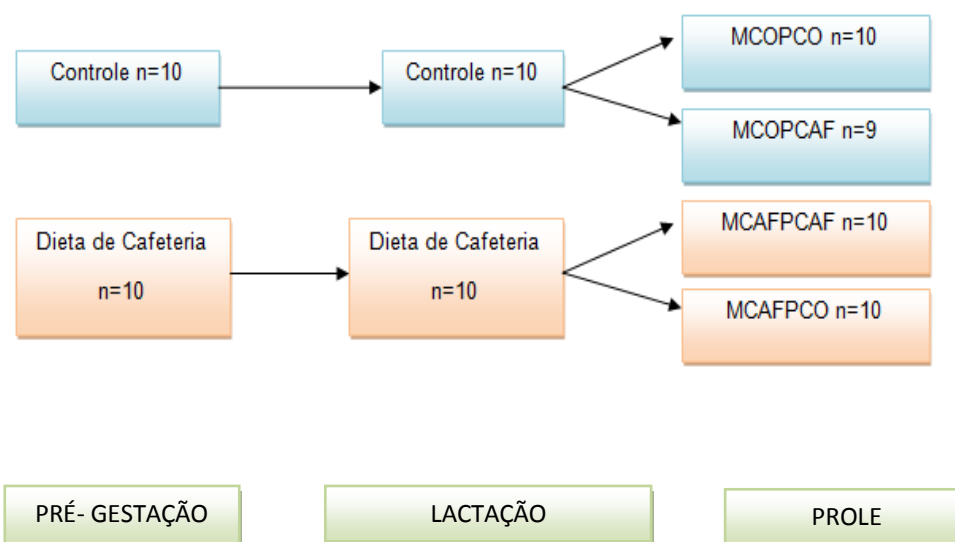


Figura 4. Esquema de dieta por grupos

Os animais permaneceram no Biotério de Experimentação Animal da Faculdade de Nutrição da UFPel mantidos em caixas de moradia *plexiglass* com ciclo de 12h claro-escuro e temperatura controlada (21-22°C). Provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas.

Todos os procedimentos com animais os princípios éticos de acordo com *Guide for the care and use of laboratory animals* (BARTHOLD, 2011) e conforme a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos (CONCEA, 2013). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFPel sob o parecer número 1610.

5.2 Dietas Experimentais

Dieta padrão

A ração utilizada foi Nuvilab Cr-1®, específica para ratos e camundongos de laboratório, composta de proteína bruta entre 22% e 22,5%, lipídeos entre 4,4% e 4,6%, e carboidratos de 53% a 55%, administrada *ad libitum* para todos os subgrupos.

Dieta de cafeteria

O grupo controle recebeu ração padrão (Nuvilab CR-1, Nuvital®, Curitiba, PR, Brazil) que perfaz 2,93 kcal/g (de acordo com a empresa), e o grupo dieta de cafeteria totalizou 4,19 kcal/g e 0,42kcal/ml (calculado com base nos rótulos dos produtos). Os constituintes da dieta de cafeteria foram adaptados do modelo descrito por Estadella et al (2004) e similares aos descritos por Macedo et al (2012). Os alimentos que faziam parte da composição da dieta estão descritos na Tabela 1:

Tabela 1. Descrição e valor nutricional (informado pelo fabricante) dos alimentos contidos na Dieta de Cafeteria

	Energia (kJ/100g)	Carboidratos (g/100g)	Proteínas (g/100g)	Gorduras (g/100g)
Ração (NuviLab CR-1, Brasil)	1234	55	22	4
Salgadinho	456	68	7,2	16,8

(Elmachips, Brasil)				
Biscoito Waffer (Visconti, Brasil)	531,42	60	8,57	28,57
Bolacha Recheada (Parati, Brasil)	466,66	66,66	6,66	20
Salsicha (Alibem, Brasil)	240	6	12	18
Refrigerante (Pepsi-Cola Brasil)	43,5	22	0	0
Leite Condensado (Triângulo, Brasil)	325	60	5	7
Total	3296,58	337,66	61,43	94,37

Consumo alimentar e ingestão de líquidos totais

O consumo alimentar e de líquidos totais foi avaliado diariamente na caixa de moradia, colocando-se uma quantidade conhecida de alimento e após 24h media-se as sobras. O resultado obtido foi dividido pelo número de ratos que habitavam a caixa, expressos pela média de consumo por animal. Foram agrupados em grupos de 10 dias para avaliação estatística.

Peso Corporal

O monitoramento do peso dos animais foi realizado semanalmente, em balança digital, os valores foram registrados em planilhas para controle do peso.

Medidas antropométricas

As medidas antropométricas foram realizadas juntamente com a pesagem corporal. Ao fim do experimento os dados de peso e comprimento naso-anal (cm) foram expressos por meio do cálculo do índice de Lee (raíz cúbica do peso corporal dividido pelo comprimento (cm) x 1000).

5.3 Tarefas comportamentais

As tarefas comportamentais foram realizadas entre 9-10 semanas de exposição à dieta no estudo materno e no estudo da prole.

Teste de Comportamento Depressivo (Nado Forçado)

O procedimento utilizado foi descrito por Porsolt et al (1978). Cada animal foi colocado individualmente num cilindro de PVC (60 cm altura x 24 cm de Diâmetro), contendo água a 50 cm de altura, durante 5 minutos. Depois do segundo ou do terceiro minuto da atividade vigorosa, o animal assume a posição imóvel, fazendo os movimentos mínimos de flutuação. Nesse teste, roedores foram expostos a uma situação de estresse inescapável, agudo e de curta duração, e o tempo durante o qual ele responde ativamente versus imobilidade é medido. Um animal foi considerado como imóvel sempre que permanecer flutuante passivamente na água em uma posição ligeiramente curvado na vertical, com o nariz acima da superfície e fazendo o mínimo de movimentos necessários para manter a cabeça acima da água (PORSOLT et al., 1978). De maneira geral, a imobilidade é interpretada como uma falha na persistência do comportamento de fuga (CRYAN; MARKOU; LUCKI, 2002).

Teste de Comportamento do tipo Agressivo (Residente Intruso)

O comportamento do tipo agressivo foi avaliado em um ambiente com pouca luz, as caixas foram colocadas 1h antes na sala de experimentação para a adaptação. Um animal intruso foi colocado na caixa de um animal residente durante 10 minutos e o comportamento gravado em vídeo. A caixa do animal residente não foi trocada durante uma semana para que fosse estabelecida a territorialidade do animal, baseada na presença de sinais olfativos. Estas sugestões são importantes para o estabelecimento do residente no seu próprio território e para o intruso saber que está em uma caixa estranha. O teste utilizado foi descrito por Linck et al (2009) e adaptado de Rodriguez-Arias et al (1998). Os animais (residentes), utilizados como sujeitos experimentais, foram alojados individualmente em caixas de plástico (41X 34X 16 centímetros), também usado como câmaras de observação.

No entanto, os animais “visitantes” foram alojados em grupos de cinco e usados como adversários. Os testes foram realizados aos pares, com animais de pesos semelhantes (n = 5 pares). Os registros foram analisados com parâmetros pré-estabelecidos para o comportamento do tipo agressivo (Tabela 2):

Tabela 2. Parâmetros avaliados na tarefa de agressividade

Parâmetros	Descrição
Latência para o primeiro ataque	Tempo em segundos que o animal demora para atacar o oponente
Número de ataques	Número de vezes que um animal atacou o outro (boxe, chocalho cauda e evitação)
Duração dos ataques	Tempo total em segundos de todos os ataques

Retirada de órgãos

Após a eutanásia dos animais foi realizada a retirada de órgãos por meio de uma incisão abdominal. Foram coletados: coração, fígado, gordura visceral (perirenal e gonadal), após foram pesados em balança semianalítica (Marca Kern) para determinação do peso em gramas e estocados a -80°C para análises.

Coleta de Soro

Ao final do experimento, após 08 -10 horas de jejum, os animais foram submetidos à decapitação por guilhotina. O sangue do tronco foi coletado em tubos de ensaio com ativador de coágulo e centrifugados a 15.000 rpm por 15 minutos. Após a centrifugação, o soro foi separado em alíquotas e estocado à -20°C para realização das análises bioquímicas dentro de 24h.

Colesterol Total e Triglicerídeos

A aferição das concentrações plasmáticas colesterol total e triglicerídeos (TAG) foi dosada através de kits colorimétricos da marca Doles® e expressos em mg/dL.

Glicemia

A glicemia sérica foi dosada através de kit colorimétrico da marca Doles® e os resultados foram expressos em mg/dL.

5.4 Estresse Oxidativo

Preparação da amostra:

As amostras de fígado foram homogeneizadas com 1mL de tampão fosfato, pH 7,4 e em seguida centrifugados por 10min à 4°C. O sobrenadante foi retirado e usado como amostra biológica.

Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

TBARS, um índice de peroxidação lipídica, foi determinada de acordo com o método descrito por Ohkawa et al (1979). Resumidamente, o sobrenadante de tecido foi misturado com 20% de ácido tricloroacético e ácido tiobarbitúrico 0,8% e aqueceu-se num banho de água a ferver durante 60 min. TBARS foram determinadas por absorvância a 535 nm, e classificado como TBARS nmol / mg de malondialdeído.

Atividade da Catalase (CAT)

A atividade da enzima catalase (CAT) foi realizada de acordo com método descrito por Aebi (1984) com base na decomposição de H_2O_2 monitorizada a 240 nm à temperatura ambiente. Uma unidade de CAT é definida como um umol de peróxido de hidrogênio consumido por minuto e a atividade específica é relatada como unidades / mg de proteína.

Ensaio conteúdo Total de Tióis (Sulfidrilas)

O conteúdo total tiol foi determinado pelo método de DTNB (ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzóico), como descrito por Aksenov e Markesbery (2001) com algumas modificações. Resumidamente, 50 uL de amostra foi misturada com 980 uL de PBS, pH 7,5, contendo EDTA 1 mM. A reação foi iniciada pela adição de 30 uL de 10 mM de solução stock de DTNB em PBS. A quantidade de TNB formada foi determinada a 412 nm. Os resultados foram relatados como nmol de TNB / mg de Catalase (CAT) de ensaio.

Conteúdo de Carbonilas

A determinação do conteúdo de carbonilas foi realizada segundo o método descrito por Levine et al (1990). A presença do grupamento carbonila é um indicativo de oxidação. A medida do dano realizada por leitura de absorbância a 370 nm.

Determinação de proteínas

A proteína foi determinada pelo método de Lowry (1951) utilizando albumina de soro bovino como padrão.

5.7 Análise Estatística

Os resultados foram expressos como a média \pm erro padrão da média (SEM). Resultados de consumo alimentar e líquidos foram avaliados por ANOVA de medidas repetidas. Os dados relacionados aos resultados obtidos nas mães foram avaliados pelo teste t. Os demais foram analisados por ANOVA de duas vias utilizando as variáveis influência da dieta materna e/ou influência da dieta da prola, seguido de *Pos-hoc* quando necessário. Foram considerados significativos os resultados com valor de $P < 0,05$. Para análise dos dados foram utilizados os programas estatísticos SPSS 11.0[®] e GraphPadPrism 6.0[®]

6. Resultados

6.1. Efeito da dieta de cafeteria sobre parâmetros maternos

6.1.1 Consumo alimentar: ingestão sólida e líquida

Houve aumento significativo do consumo sólido total e de líquidos no grupo que recebeu dieta de cafeteria conforme demonstrado na Figura 5 e 6 (Teste t, $P < 0,05$). Essa diferença significativa já é observada desde os dez primeiros dias e assim sucessivamente até os sessenta dias (Teste t, $P < 0,05$).

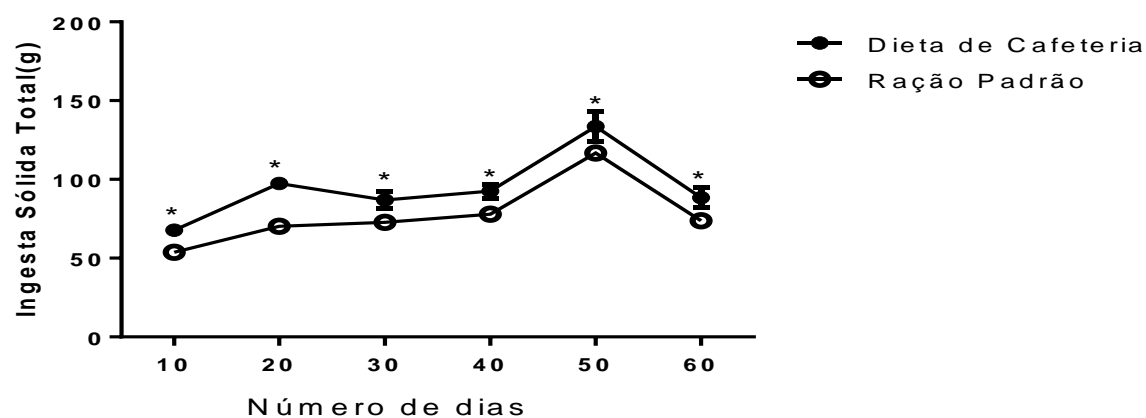


Figura 5. Consumo sólido ao longo do tratamento. Medidas diárias foram realizadas e agrupadas em blocos de 10 dias. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). *Diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P < 0,05$). $N = 10$ animais por grupo.

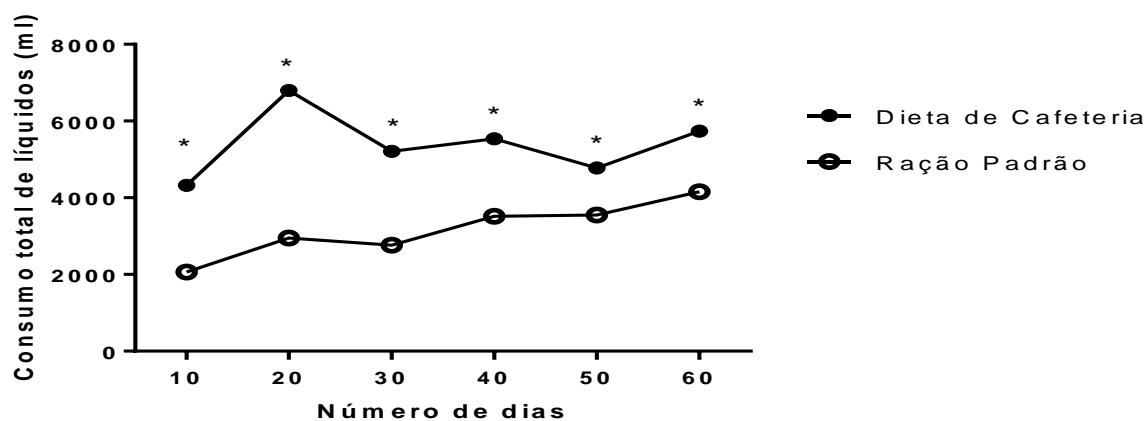


Figura 6. Consumo líquido ao longo do tratamento nos diferentes grupos: Controle e Dieta. Medidas diárias foram realizadas e agrupadas em blocos de 10 dias. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). *Diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P < 0,05$). N= 10 animais por grupo.

6.1.2 Ganho de peso, Índice de Lee e Gordura Visceral

Estes parâmetros foram significativamente maiores no grupo dieta de cafeteria (Teste t, $P < 0,05$). (Figura 7,8 e 9)

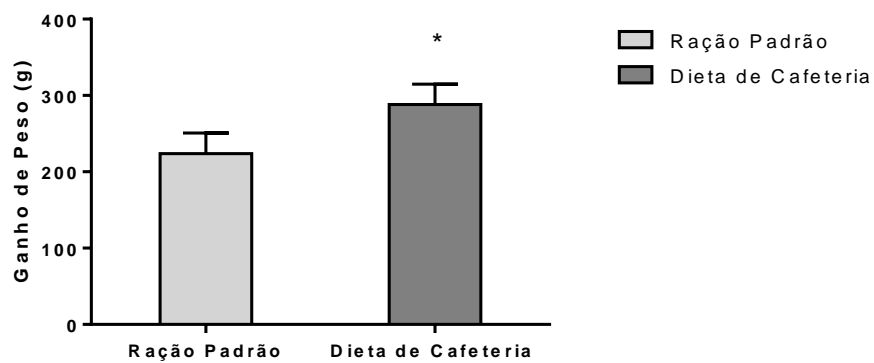


Figura 7. Comparação do ganho de peso corporal (peso final - peso inicial). Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). *Diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P < 0,05$). N= 10 animais por grupo.

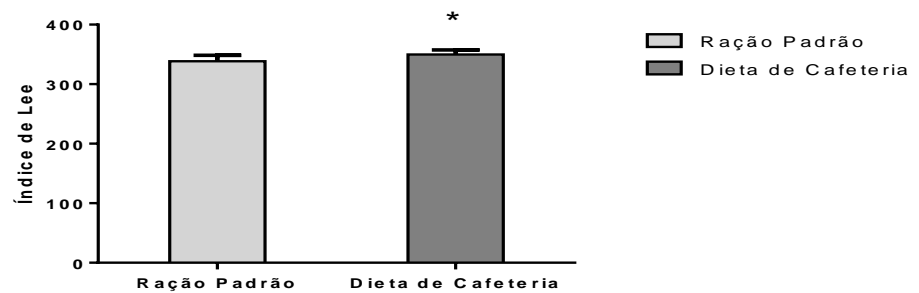


Figura 8. Índice de Lee (razão do peso pelo comprimento em cm x 1000). Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM) N= 10 animais por grupo. *Diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P < 0,05$).

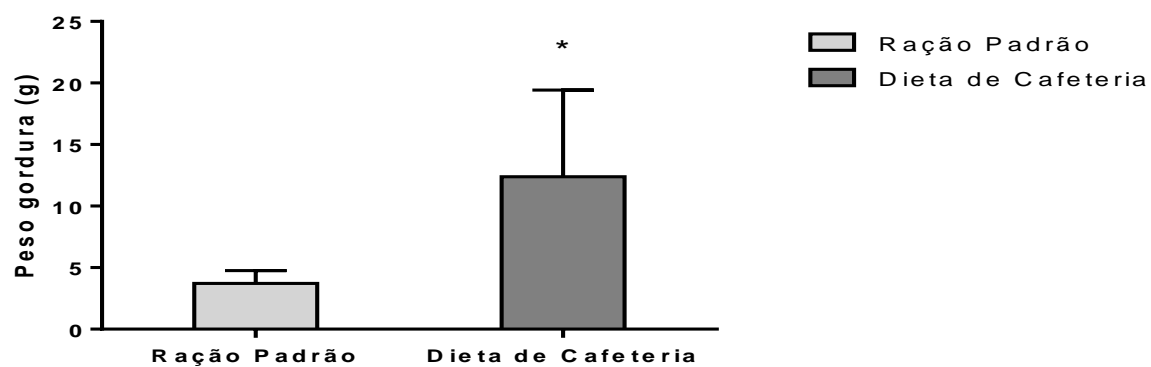


Figura 9. Gráfico do peso da gordura visceral (g). Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM) N= 4 animais no grupo controle e N=6 animais no grupo dieta de cafeteria. *Diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P < 0,05$).

6.1.5 Eficiência Alimentar

Existe um aumento significativo do CEA (Figura 10) e GPCC (Figura 11) no grupo que recebeu dieta de cafeteria (Teste t, $P < 0,05$).

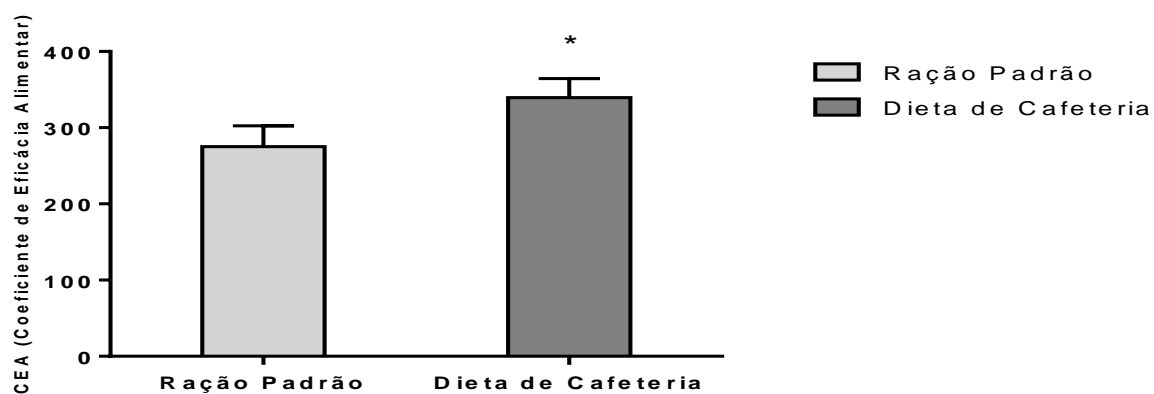


Figura 10. Coeficiente de Eficácia Alimentar (CEA) dos grupos controle e dieta de cafeteria. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM) N= 10 animais por grupo. *Diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P < 0,05$).



Figura 11. Ganho de peso por consumo calórico (GPCC) dos grupos controle e dieta de cafeteria. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM) N= 10 animais por grupo. *Diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P < 0,05$).

6.1.7 Tarefa do Nado Forçado

Ao avaliarmos o tempo de imobilidade verificamos que não houve diferença entre os grupos, ou seja, a dieta de cafeteria não foi capaz de induzir o comportamento depressivo nos animais (Tabela I) (Teste t, $P > 0,05$).

6.1.8 Teste do Residente Intruso

Os animais que receberam dieta de cafeteria não apresentaram diferença significativa em nenhum dos parâmetros avaliados em relação ao grupo controle (Teste t, $P < 0,05$). (Tabela I)

Tabela I. Parâmetros avaliados nos testes comportamentais:

		Grupos		
<i>Teste Comportamental</i>	n	Controle	Dieta de Cafeteria	P
<i>Depressão</i>				
Imobilidade	10	126,80 ± 17,32	136,40 ± 16,64	0,694
<i>Agressividade</i>				
Latência primeiro ataque	5	106,40 ± 106,40	41 ± 41	0,582
Duração dos ataques	5	0,20 ± 0,20	0,20 ± 0,20	1,000
Número de ataques	5	0,40 ± 0,40	0,20 ± 0,20	0,667

Parâmetros comportamentais avaliados nos diferentes grupos: controle e dieta. Dados expressos em média ± erro padrão (SEM). Não existe diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P < 0,05$). N= 10 animais por grupo.

6.1.8 Efeito da dieta de cafeteria sobre parâmetros bioquímicos

Não houve diferença significativa sobre o perfil glicêmico e lipídico, assim como parâmetros oxidativos (TBA, catalase e carbonilas) (Teste t, $P > 0,05$). (Tabela II)

Tabela II. Dosagens Bioquímicas no soro de animais

Grupos	N	Glicose		N	Triglicerídeos		N	Colesterol Total	
		Média	Erro		Média	Erro		Média	Erro
Controle	4	144,30	9,31	4	153,06	55,38	4	84,58	8,60
Dieta de Cafeteria	4	147,27	7,56	4	197,61	82,30	4	73,81	11,97

Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). Não existe diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P < 0,05$). N= 4 animais por grupo

Tabela III. Parâmetros de estresse oxidativo: TBA, catalase, carbonilas em fígado de ratos *Wistar* e valores de peso de gordura abdominal

	TBA	Catalase	Carbonilas
Controle	4,85 \pm 0,69	101,58 \pm 10,90	7,25 \pm 1,74
Dieta de Cafeteria	5,21 \pm 0,62	94,46 \pm 15,25	6,29 \pm 0,51

Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). Não existe diferença significativa entre os grupos (Teste t, $P > 0,05$). N= 10 animais por grupo.

6.2. Efeito da dieta de cafeteria sobre parâmetros na prole

6.2.1. Consumo alimentar: ingestão sólida e líquida

Para avaliação da ingesta sólida e líquida da prole as medidas diárias foram agrupadas em blocos de 10 dias.

Houve aumento significativo, no consumo sólido total em todos os grupos conforme demonstrado na Tabela V (ANOVA de medidas repetidas, $P = 0,000$).

O mesmo pode ser observado na média do consumo líquido total, onde encontramos diferença entre todos os grupos (MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria) e a cada tempo 10 (ANOVA de medidas repetidas, $P = 0,000$; seguida de *Pos-hoc*Tukey $P < 0,05$), 20 (ANOVA de medidas repetidas, $P = 0,000$; seguida de *Pos-hoc*Tukey $P < 0,05$), 30 (ANOVA de medidas repetidas, $P = 0,000$; seguida de *Pos-hoc*Tukey $P < 0,05$), 40 (ANOVA de medidas repetidas, $P = 0,000$; seguida de *Pos-hoc*Tukey $P < 0,05$), 50 (ANOVA de medidas repetidas, $P = 0,000$) e 60 (ANOVA de medidas repetidas, $P = 0,000$; seguida de *Pos-hoc* Tukey $P < 0,05$) dias, a mesma tendência de aumento foi observada no grupo MCAFPCAF.

Tabela V. Média do consumo alimentar em gramas entre os diferentes grupos

Grupos	Número de dias					
	10d	20d	30d	40d	50d	60d
MCOPCO	1060±0,34*	1352±0,11*	1420,55±0,34*	1558,19±0,11*	1911,15±0,11*	2027,95±0,12*
MCOPCAF	1267,33±0,24*	2141±0,26*	3426±0,50*	4919,43±0,12*	3441,62±0,12*	3634,12±0,17*
MCAFPCAF	1936,70±0,21*	2658,35±0,21*	3349,07±0,16*	4625,30±0,21*	5681,05±0,16*	6527,93±0,24*
MCAFPCO	1075,30±0,21*	1405,04±0,11*	1454,40±0,17*	1557,66±0,02*	1521,27±0,10*	2629,61±0,06*

Consumo sólido total ao longo do tratamento nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Medidas diárias foram realizadas e agrupadas em blocos de 10 dias. Dados expressos em média ± erro padrão (SEM). *Diferença significativa entre os grupos (ANOVA de medidas repetidas; seguida de *Pos-hoc* Tukey, $P < 0,05$). N=9 -10 animais por grupo.

Tabela VI. Média de consumo líquido total entre os grupos

Grupos	Número de dias					
	10d	20d	30d	40d	50d	60d
MCOPCO	1200,15±0,11*	1600,30±0,21*	2500,15±0,11*	2599,11±1,02*	3100,09±0,06*	2840,12±0,06*
MCOPCAF	2310,17±0,12*	3540,17±0,12*	3821,00±0,17*	4670,17±0,12*	4593,06±0,04*	4290,33±0,24*
MCAFPCAF	2620,15±0,11*	3100,15±0,11*	3854,27±0,12*	4108,30±0,01*	4990,68±0,08*	5341,21±0,05*
MCAFPCO	1378,85±0,11*	1984,93±0,11*	2625,00±0,15*	2310,25±0,20*	2680,00±0,15*	3100,15±0,11*

Consumo líquido total ao longo do tratamento nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Medidas diárias foram realizadas e agrupadas em blocos de 10 dias. Dados expressos em média ± erro padrão (SEM). *Diferença significativa entre os grupos (ANOVA de medidas repetidas; seguida de *Pos-hoc* Tukey, $P < 0,05$). N=9 -10 animais por grupo.

6.2.2 Ganho de peso

Conforme demonstrado na Figura 11 o ganho de peso foi influenciado apenas pela dieta da prole (ANOVA de duas vias, $F_{(3,34)} = 51,58$; $P < 0,0001$; seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,001$). As proles que receberam a dieta de cafeteria, independente da dieta da mãe, obtiveram maior ganho de peso corporal, quando comparadas as proles controle, ou seja, a dieta da mãe não foi capaz de influenciar neste parâmetro (ANOVA de duas vias, $F_{(3,34)} = 0,16$; $P = 0,69$) assim como não houve interação (ANOVA de duas vias, $F_{(3,34)} = 0,051$; $P = 0,82$) entre os fatores.

6.2.3 Índice de Lee

Na Figura 12 estão representados os Índices de Lee dos diferentes grupos. Podemos inferir que existe influência da dieta da prole sobre esse parâmetro, ou seja, os animais da prole cafeteria apresentaram maiores níveis (ANOVA de duas vias, $F_{(3,25)} = 5,32$; $P = 0,03$; seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P > 0,05$). Este parâmetro não foi influenciado pela dieta materna (ANOVA de duas vias, $F_{(3,25)} = 2,20$; $P = 0,15$) e não houve interação (ANOVA de duas vias, $F_{(3,25)} = 0,47$; $P = 0,50$).

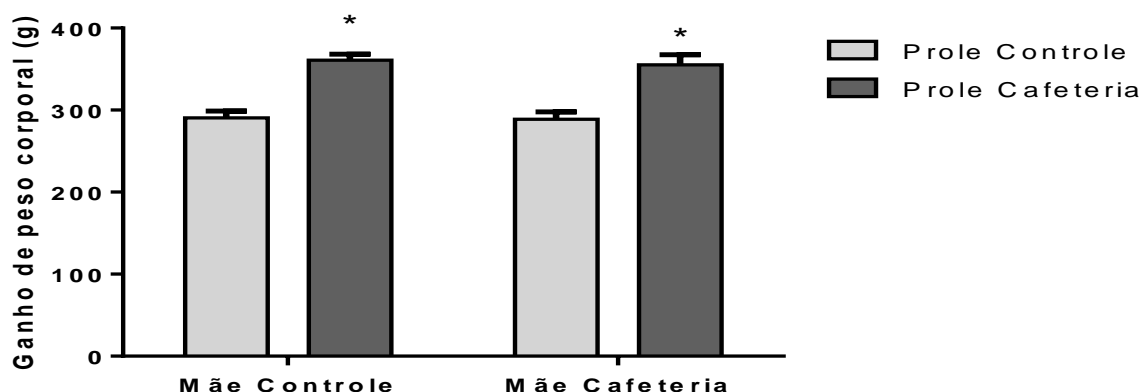


Figura 12. Ganho de peso (Peso final – peso inicial) nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). *Existe influência da dieta da prole (ANOVA de duas vias; seguida de *Pos-hoc* Bonferroni, $P < 0,001$). $N=9-10$ animais por grupo.

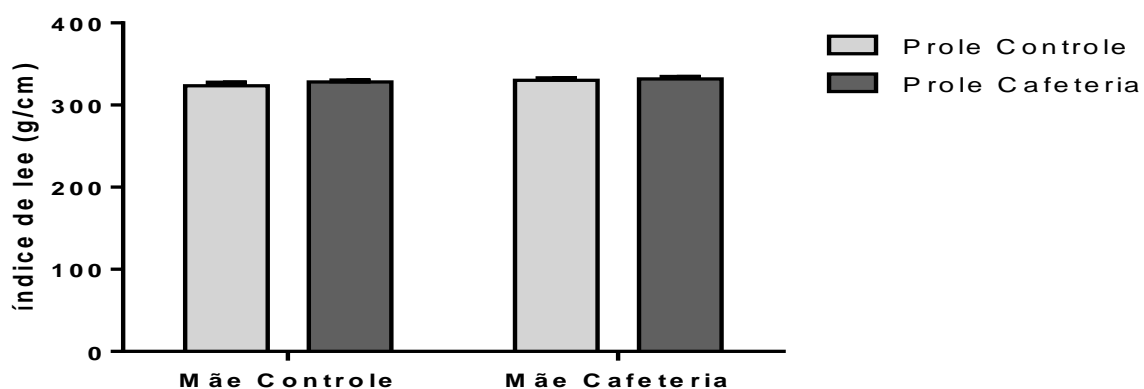


Figura 13. Índice de Lee (raiz cúbica peso/comprimento naso-anal $\times 1000$) nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Dados expressos em

média \pm erro padrão (SEM). Não existe influência da dieta da prole nem da dieta materna (ANOVA de duas vias, *Pos-hoc* Bonferroni, $P > 0,05$). $N = 9-10$ animais por grupo.

6.2.4 Eficiência Alimentar

O coeficiente de eficácia alimentar foi influenciado pela dieta da prole (ANOVA de duas vias $F_{(3,35)} = 51,47$; $P < 0,0001$). Existe diferença entre as dietas das proles independente da dieta da mãe (Figura 14), as proles que receberam dieta de cafeteria, obtiveram maior índice do CEA. No entanto, não existe influência da dieta da mãe (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 1,24$; $P = 0,27$) nem interação entre os dados (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 0,03$).

o GPCC (Coeficiente de ganho de peso por consumo calórico) foi influenciado pela dieta da prole (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 51,46$; $P < 0,0001$; seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,05$). As proles que receberam a dieta de cafeteria apresentaram maior índice GPCC do que as proles controle, no entanto quando a mãe já recebia esta dieta a média deste índice passa a ser superior. Não houve influência da dieta da mãe (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 1,24$; $P = 0,27$) e não houve interação entre os mesmos (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 0,03$; $P = 0,84$).

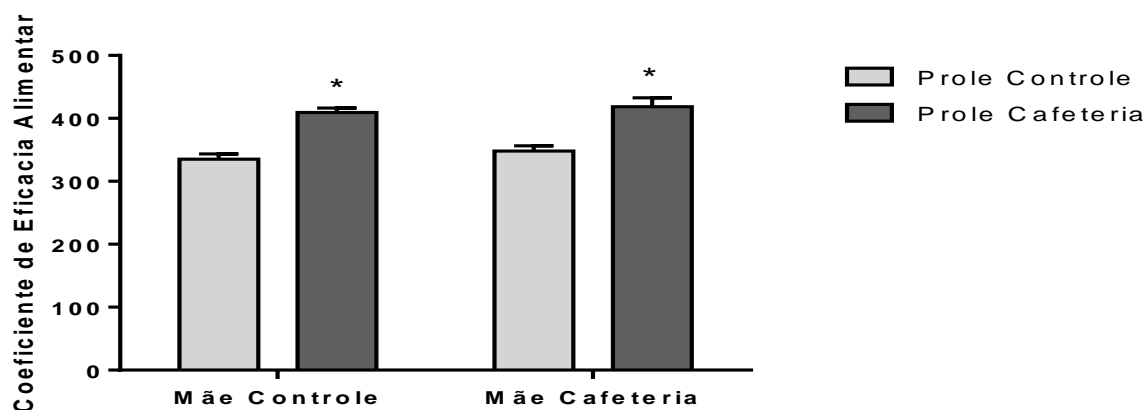


Figura 14. Determinação do Coeficiente de Eficácia Alimentar(CEA) nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria.Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). *Existe influência da dieta da prole (ANOVA de duas vias; seguida de *Pos –hoc* Bonferroni, $P < 0,001$). N=9 -10 animais por grupo.

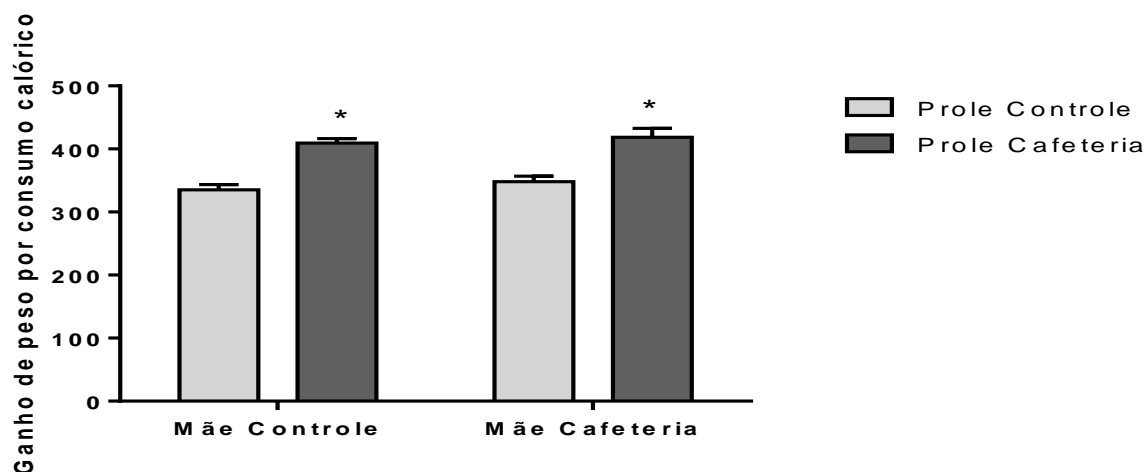


Figura 15. Determinação do Ganho de Peso por Consumo Calórico (GPCC) nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria.Dados expressos em

média \pm erro padrão (SEM). *Existe influência da dieta da prole (ANOVA de duas vias, seguida de *Pos-hoc* Bonferroni, $P < 0,001$). $N=9-10$ animais por grupo.

6.2.5. Efeitos comportamentais da dieta de cafeteria na prole

6.2.6 Tarefa do Nado Forçado

Essa tarefa foi realizada da mesma forma descrita no item 6.1.7 das mães. Na Figura 16 foi observado que houve um aumento no tempo de imobilidade influenciado pela dieta da mãe (ANOVA de duas vias, $F_{(3,34)} = 14,65$; $P = 0,00$ seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,05$) bem como pela própria dieta da prole (ANOVA de duas vias, $F_{(3,34)} = 37,02$; $P = 0,00$ seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,05$), porém não houve interação entre os fatores (ANOVA de duas vias, $F_{(3,34)} = 3,63$; $P = 0,06$). Embora o valor de P para interação não tenha sido significativo podemos sugerir uma possível interação entre os dois fatores: dieta da mãe e da prole.

6.2.7 Teste do Residente Intruso

Nessa tarefa foram avaliados três diferentes parâmetros: latência para o primeiro ataque, duração do ataque e o número de ataques. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à latência do primeiro ataque (ANOVA de duas vias, $F_{(3,14)} = 1,24$; $P = 0,28$ para dieta da prole; $F_{(3,14)} = 1,72$; $P = 0,20$ para dieta da mãe; $F_{(3,14)} = 0,70$; $P = 0,41$ interação) (Figura 17).

Ao avaliarmos a duração dos ataques (Figura 18) podemos observar que esse parâmetro foi influenciado pelas dietas da mãe e da prole (ANOVA de duas vias, $F_{(3,14)} = 15,66$; $P = 0,00$ para dieta da mãe $F_{(3,14)} = 29,82$; $P < 0,0001$ para dieta da prole seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,05$) e ainda com interação entre os fatores (ANOVA de duas vias, $F_{(3,14)} = 8,54$; $P = 0,01$). As proles alimentadas com dieta de cafeteria obtiveram um tempo superior na duração dos ataques, no

entanto quando a mãe era controle esta média de tempo foi superior as demais (ANOVA de duas vias seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,05$)

O número de ataques esteve aumentado em animais que receberam dieta de cafeteria, havendo influência apenas da dieta da prole (ANOVA de duas vias, $F_{(3,14)} = 8,27$; $P = 0,01$; seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,05$), Nesse parâmetro não houve influência da dieta da mãe (ANOVA de duas vias, $F_{(3,14)} = 1,33$; $P = 0,26$) bem como não ocorreu interação entre eles (ANOVA de duas vias, $F_{(3,14)} = 0,43$; $P = 0,51$). (Figura 19)

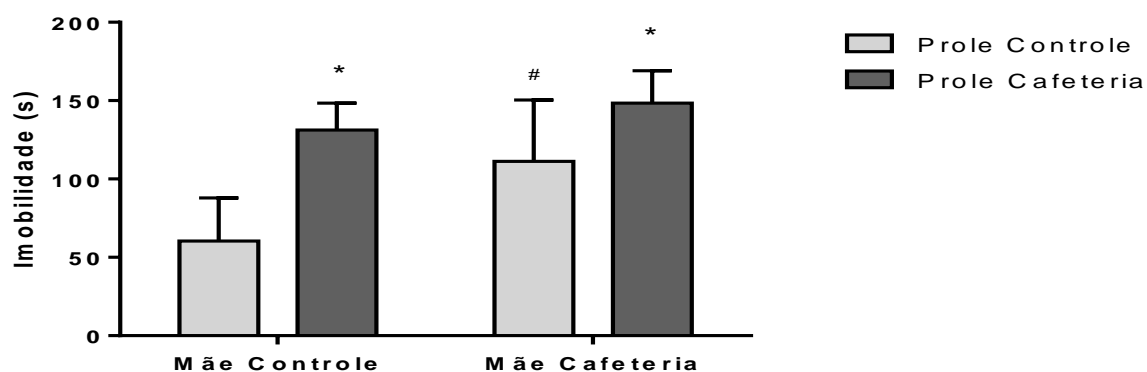


Figura 16. Tempo total de imobilidade (s) nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). *Diferença significativa entre os grupos (ANOVA de duas vias, seguida de *Pos-hoc* Bonferroni, $P < 0,001$). N= 9 -10 animais por grupo.

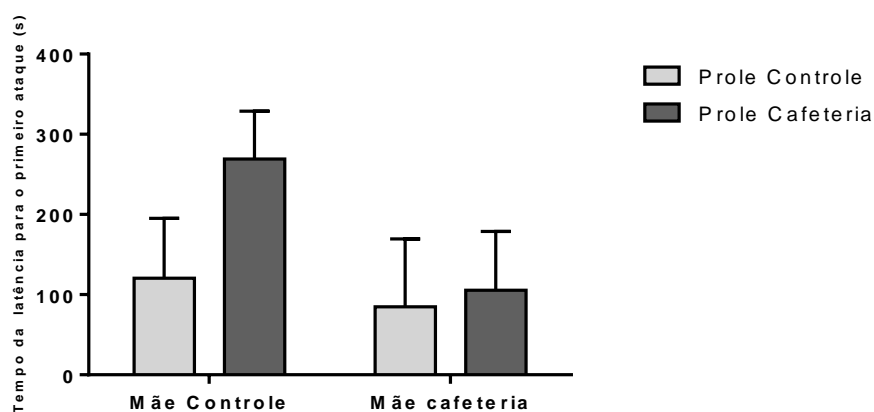


Figura 17. Tempo total da latência para o primeiro ataque (s) nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). Não existe diferença significativa entre os grupos (ANOVA de duas vias, seguida de *Pos-hoc* Bonferroni, $P > 0,05$). N= 9 -10 animais por grupo.

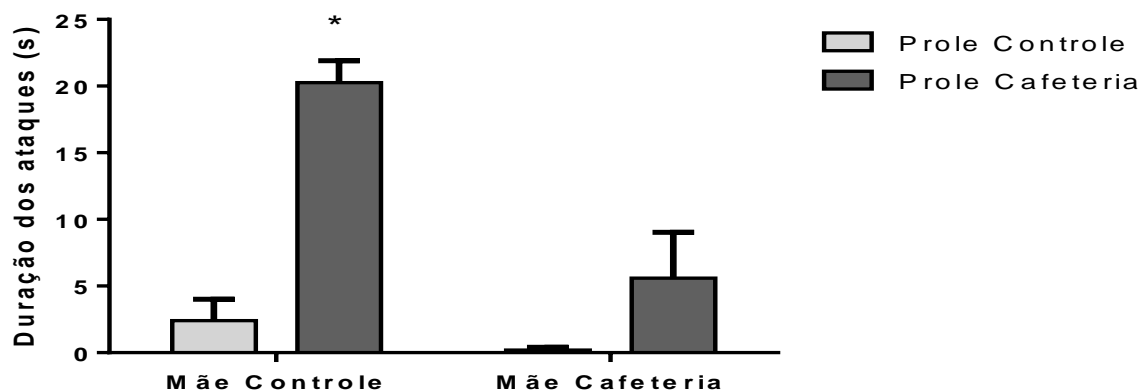


Figura 18. Tempo total da duração dos ataques (s) nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). *Diferença significativa entre os grupos (ANOVA de duas vias, seguida de *Pos-hoc* Bonferroni, $P < 0,001$). $N=9-10$ animais por grupo.

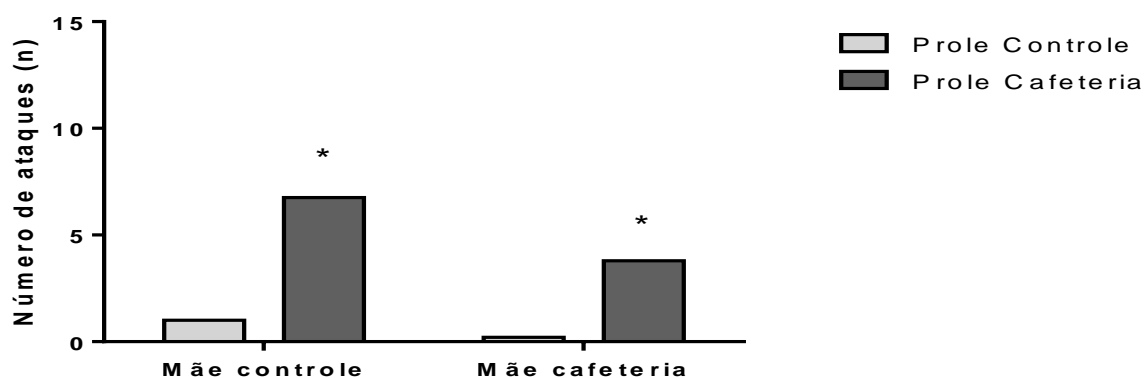


Figura 19. Número de ataques nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). *Diferença significativa entre os grupos (ANOVA de duas vias, seguida de *Pos-hoc* Bonferroni, $P < 0,001$). N=9 - 10 animais por grupo.

6.2.8. Efeito da dieta de cafeteria sobre o peso dos órgãos

6.2.9 Peso do coração

O peso do coração não sofreu influência da dieta materna nem da prole (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 2,06$; $P = 0,15$ para dieta materna; $F_{(3,35)} = 1,13$; $P = 0,29$ para dieta da prole; $F_{(3,35)} = 2,63$; $P = 0,11$ interação). (Tabela VII)

6.2.10 Peso do fígado

Ao avaliarmos o peso do fígado podemos observar que os animais que receberam dieta de cafeteria apresentaram peso maior desse órgão em comparação as proles controle (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 32,79$; $P < 0,0001$; seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,05$). O peso do fígado não foi influenciado pela dieta materna (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 0,56$; $P = 0,45$ para dieta materna; $F_{(3,35)} = 2,74$; $P = 0,10$ interação).

6.2.11 Peso da gordura visceral

O peso da gordura visceral foi influenciado pela dieta materna e da própria prole (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 7,77$; $P = 0,0085$ para mãe; $F_{(3,35)} = 28,40$; $P < 0,0001$ prole seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,05$). Existe interação entre os fatores (ANOVA de duas vias, $F_{(3,35)} = 9,66$; $P = 0,0037$). As proles que receberam dieta de cafeteria apresentaram um peso maior no órgão quando comparadas a prole controle, no entanto as proles de mães controle obtiveram uma média superior no peso da gordura visceral.

6.2.12 Efeito da dieta de cafeteria sobre parâmetros bioquímicos

6.2.13 Glicemia

A glicemia foi aumentada nas proles que receberam dieta de cafeteria, no entanto este efeito foi potencializado quando as mães previamente já eram alimentadas com este tipo de dieta (ANOVA de duas vias, $F_{(1,34)} = 8,97$; $P = 0,005$ para dieta das mães; $F_{(1,34)} = 13,18$; $P = 0,000$ dieta da prole seguida de *Pos-hoc* Tukey $P < 0,05$), no entanto sem interação (ANOVA de duas vias, $F_{(1,34)} = 0,16$; $P = 0,69$). (Tabela VII)

6.2.14 Níveis de colesterol total e triglicerídeos

Os níveis de colesterol total não diferiram entre os grupos avaliados (ANOVA de duas vias, $F_{(3,20)} = 2,35$; $P = 0,14$ para dieta materna; $F_{(3,20)} = 2,25$; $P = 0,14$ dieta da prole; $F_{(3,20)} = 3,14$; $P = 0,09$ interação). (Tabela VII)

Da mesma forma os níveis de triglicerídeos não sofreram influência da dieta de cafeteria oferecida para as mães e para prole pela (ANOVA de duas vias, $F_{(3,25)} = 0,26$; $P = 0,61$ dieta da mãe; $F_{(3,25)} = 0,89$; $P = 0,35$ prole), no entanto existe interação entre os fatores (ANOVA de duas vias, $F_{(3,25)} = 6,98$; $P = 0,01$). (Tabela VII)

Tabela VII. Peso do coração, fígado, tecido adiposo e análises bioquímicas (colesterol total, triglicerídeos e glicose) de machos adultos da prole (120d)

	MCOPCO			MCAFPCAF			MCAFPCO			MCOPCAF			<i>P</i> <i>(interação)</i>	<i>P</i> <i>(mãe)</i>	<i>P</i> <i>(prole)</i>
	N	Média	SEM	n	Média	SEM	n	Média	SEM	n	Média	SEM			
Coração	10	1,10	0,03	10	1,09	0,03	10	1,11	0,04	9	1,22	0,05	0,113	0,159	0,294
Fígado	10	11,16	0,38	10	13,46	0,72	10	10,05	0,26	9	13,04	0,28	0,106	0,459	<0,001*
Tecido adiposo	10	7,71	0,39	10	23,63	2,83	10	19,28	1,63	9	24,26	2,15	0,003*	<0,001*	0,008*
Colesterol Total	6	69,69	2,99	6	69,60	3,87	6	59,46	2,73	7	68,85	2,70	0,090	0,140	0,147*
Triglicerídeos	7	124,56	8,33	7	129,03	14,67	9	92,39	9,26	7	107,27	6,75	0,0138*	0,614	0,351
Glicose	10	156,63	5,48	10	205,59	8,97	10	186,41	6,67	9	181,73	8,01	0,690	0,005*	0,000*

Peso dos órgãos e parâmetros bioquímicos nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Dados expressos em média ± erro padrão (SEM).

*Diferença significativa entre os grupos (ANOVA de duas vias, seguida de *Pos-hoc* *Bonferroni/

**Tukey, $P < 0, 05$). N=9 -10 animais por grupo.

6.2.15 Estresse Oxidativo Hepático

6.2.16 TBARS (Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico)

Os animais que receberam a dieta de cafeteria independente da dieta materna apresentaram níveis de peroxidação lipídica maiores em comparação com as proles controle (ANOVA de duas vias, $F_{(3,33)} = 7,03$; $P = 0,012$; seguida de *Pos-hoc* Bonferroni $P < 0,05$). Esse parâmetro não sofreu influência da dieta materna (ANOVA de duas vias, $F_{(3,33)} = 3,13$; $P = 0,08$) e não houve interação (ANOVA de duas vias, $F_{(3,33)} = 3,31$; $P = 0,07$).

6.2.17 Conteúdo de Carbonilas

Não houve influência da dieta da prole (ANOVA de duas vias, $F_{(3,33)} = 2,26$; $P = 0,14$) bem como não houve influência da dieta da mãe (ANOVA de duas vias $F_{(3,33)} = 3,36$; $P = 0,07$), e sem interação entre os fatores (ANOVA de duas vias, $F_{(3,33)} = 1,34$; $P = 0,25$). (Tabela VII)

6.2.18 Conteúdo de Sulfidrilas

Não houve influência da dieta da prole (ANOVA de duas vias, $F_{(3,33)} = 0,88$; $P = 0,35$) bem como não houve influência da dieta da mãe (ANOVA de duas vias, $F_{(3,33)} = 0,87$; $P = 0,35$), e sem interação entre os fatores ANOVA de duas vias, $F_{(3,33)} = 0,61$; $P = 0,43$). (Tabela VII)

6.2.19 Atividade da Enzima Catalase

A dieta da mãe foi capaz de aumentar a atividade da enzima catalase (ANOVA de duas vias, $F_{(3,33)} = 6,69$; $P = 0,01$ dieta da mãe seguida de *Pos-hoc*

Bonferroni; $F_{(3,33)} = 0,29$; $P = 0,59$ dieta da prole e com interação $F_{(3,33)} = 16,19$; $P = 0,00$).

Tabela VIII. Análises oxidativas no fígado de machos da prole adulta (120d)

	MCOPCO			MCAFPCAF			MCAFPCO			MCOPCAF			<i>P</i> (interação)	<i>P</i> (mãe)	<i>P</i> (prole)
	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM			
CAT	10	861,37	44,76	10	715,48	64,16	9	389,84	70,14	9	613,02	100,93	0,000	0,014	0,5915
TBA	10	10,66	0,43	10	15,86	2,04	9	10,60	0,62	9	11,64	0,59	0,077	0,085	0,012
Carbonilas	10	7,37	1,00	10	7,06	0,88	10	6,73	1,05	9	9,88	0,76	0,2538	0,0753	0,1414
Sulfidrilas	10	261,36	12,89	10	320	55,17	9	266,06	6,53	9	266,21	18,13	0,4367	0,3552	0,3528

Análises de estresse oxidativo nos diferentes grupos: MCOPCO – mãe controle e prole controle; MCAFPCAF - mãe cafeteria e prole cafeteria; MCAFPCO – mãe cafeteria e prole controle; MCOPCAF - mãe controle e prole cafeteria. Dados expressos em média \pm erro padrão (SEM). *Diferença significativa entre os grupos (ANOVA de duas vias, seguida de *Pos-hoc* Tukey, $P < 0,05$). N=9 -10 animais por grupo.

7. Discussão

1. Efeito da dieta de cafeteria sobre parâmetros maternos

A dieta de cafeteria adotada nesse trabalho foi eficiente em causar alteração no consumo sólido e líquido dos animais acompanhados por aumento de peso corporal, índice de Lee e gordura periférica corroborando dados da literatura (VANZELA et al., 2009; AKYOL et al., 2009; NIVOIT et al., 2009; SUN et al., 2013; MUCELLINI et al., 2013). Estas características são comumente encontradas em perfil de animais obesos (OLUFADI e BYRNE, 2008). Porém não foram observadas alterações nos níveis plasmáticos de colesterol, glicose e triglicerídeos destes animais. Provavelmente esse fato seja devido a composição e tempo de exposição da dieta, pois existem diversos protocolos descritos na literatura (ESTADELLA et al., 2004; VANZELA et al., 2009; AKYOL et al., 2009; NIVOIT et al., 2009; BOUNANE et al., 2009; MANIAM e MORRIS, 2009; BAYOL et al., 2010; KROLOW et al., 2010; WRIGHT, 2011; MUCELLINI et al., 2011; MACEDO et al., 2012; SUN et al., 2013; MUCELLINI et al., 2013).

Em relação eficiência alimentar a dieta de cafeteria foi efetiva, ou seja, foi capaz de aumentar os valores de CEA e GPCC (eficiência alimentar é um índice de avaliação da dieta relacionado ao ganho de peso dos animais). O grupo de ratas que recebeu a dieta de cafeteria durante 8 semanas apresentou um ganho de peso superior quando comparado ao controle. A grande maioria dos estudos que ofertam este tipo de alimentação obtiveram resultado semelhante (SAMUELSSON et al., 2007; AKYOL et al., 2009; BOUANANE et al., 2009; NIVOIT et al., 2009; VANZELA et al., 2009; MUCELLINI et al., 2013;). Bouanane et al (2009) em seu estudo, mostrou que a dieta de cafeteria foi capaz de aumentar o peso corporal dos animais avaliados no parto (dia 0) e no final da lactação (dia 21), quando comparado ao controle. Mucellini et al (2013) ao final do período de lactação verificou que a média de peso do grupo cafeteria foi superior ao grupo controle.

A dieta de cafeteria foi capaz de aumentar o índice de Lee dos animais, resultados semelhantes foram encontrados no trabalho de (TAKASHIBA et al., 2011) onde

foram avaliados os efeitos da dieta de cafeteria em ratos *Wistar*. Os grupos que receberam a dieta de cafeteria obtiveram maior índice de Lee quando comparados aos controles, fossem eles sedentários ou ativos.

No estudo de Pinto Junior e Seraphim (2012) utilizando ratos machos adultos obtiveram um aumento significativo no índice de Lee (expostos a dieta de cafeteria) assim como nosso estudo, no entanto esta associação deve ser feita com cautela visto que machos e fêmeas podem se comportar de maneira diferente frente a exposição à dieta (PINTO JUNIOR e SERAPHIM, 2012).

Além do aumento de peso corporal, a dieta de cafeteria foi capaz de aumentar o peso da gordura visceral. Alguns trabalhos semelhantes ao delineamento deste estudo, utilizando ratas demonstram um aumento do tecido adiposo visceral (AKYOL et al., 2009; SAMUELSSON et al., 2008). Samuelsson et al (2008) em seu estudo verificou que as reservas de gordura marrom, assim como a gordura branca, aumentaram 4 vezes mais quando comparado ao grupo controle. Vanzela et al (2009) em seu estudo mostrou que ao final do período de exposição a dieta, o peso corporal e a gordura visceral apresentaram maiores níveis em ratas que receberam a dieta de cafeteria quando comparadas com os grupos controle.

Em nosso trabalho não foi possível verificar alterações em relação aos níveis de glicose, triglicerídeos e colesterol total. É importante ressaltar que nessa primeira etapa do trabalho foram utilizadas fêmeas que passaram por um período gestacional e um período de amamentação. Sabe-se que ocorrem flutuações hormonais nestes períodos são capazes de modular o metabolismo energético para adaptação do organismo à estas condições (GRATTAN et al., 2007 ; TRUJILLO et al., 2011 ; SALLY, 2013). Estas adaptações incluem alterações neuroendócrinas, além de alterações no sistema cardiovascular, respiratório, na função imunológica e até mesmo comportamental (RUSSELL et al., 2001). Uma das adaptações mais importantes está relacionada à manutenção da homeostase energética, onde a mãe aumenta a mobilização das suas reservas energéticas para suprir o fornecimento de nutrientes ao feto. Em ratos, foi verificado que a ingestão de alimentos aumenta em até 50% durante a prenhez quando comparado a ratas não prenhas (GRATTAN et al., 2007). Baixos níveis de glicose podem ser em consequência de uma maior ação da insulina induzida pela exposição das ratas à dieta de cafeteria, que é composta

de alimentos com alto índice glicêmico. Corroborando essa hipótese, estudos tem demonstrado que a alimentação com dieta de cafeteria por período prolongado pode elevar as concentrações plasmáticas de insulina e ácidos graxos livres (VANZELA et al., 2009).

Dados da literatura demonstram aumento nos níveis sanguíneos de glicose, colesterol e triglicerídeos em fêmeas prenhas submetidas à dieta de cafeteria (BOUANANE et al., 2009) diferentemente do que foi observado em nosso estudo. No presente trabalho as dosagens bioquímicas foram realizadas em um período pós amamentação, período no qual há uma mobilização energética muito grande por parte da mãe. Este fato é uma limitação do nosso estudo, devido a esta situação metabólica alterada em que as mães se encontravam, este pode ser o motivo pelo qual não tenhamos encontrado diferenças entre os grupos. Além disso, o número de animais foi reduzido para esta análise, pois utilizamos apenas as ratas que engravidaram durante o estudo (N=11; sendo 4 do grupo controle e 6 do grupo dieta de cafeteria). De forma semelhante Mucellini et al (2013), Samuelsson et al (2008), Akyol et al (2009) não encontraram diferenças nos níveis de colesterol total e triglicerídeos nos parâmetros maternos. É importante ressaltar que embora não tenha havido diferença nos parâmetros bioquímicos metabólicos houve aumento no consumo de alimento nas fêmeas que receberam dieta de cafeteria durante a gestação corroborando dados prévios da literatura (SUN et al., 2012; BOUANANE et al., 2009; BEILHARZ et al., 2013).

Segundo Denke (2006) a gordura saturada presente na dieta é o principal preditor do aumento nos níveis de lipídeos e lipoproteínas plasmáticas. Em relação a estes parâmetros existem dados contraditórios e divergentes na literatura, relacionados a grande variabilidade dos tipos de dieta bem como de seus efeitos em metabolismo de lipídeos e carboidratos (BUETTNER et al., 2007). A composição da dieta é determinante para o efeito biológico, uma vez que o teor de gordura total, bem como a duração de tempo em que os animais foram expostos a dieta são fatores que influenciam o metabolismo lipídico bem como a resistência a insulina.

7.2. Avaliação de parâmetros comportamentais de ratas progenitoras expostas à dieta de cafeteria

Segundo Geiger et al (2009) o indivíduo obeso tem carência de dopamina no núcleo *accumbens*. Em virtude da diminuição dos níveis de dopamina o consumo de alimentos palatáveis é estimulado. Dados da literatura têm demonstrado que alterações comportamentais podem ocorrer de acordo com a idade do indivíduo, tempo de exposição e o tipo de dieta oferecida (WARNEKE et al., 2014; GERMANO et al. 2013). Warneke et al (2014) demonstrou um efeito ansiolítico em animais expostos à dieta de cafeteria no período de lactação assim como Wright et al (2011). Por outro lado dados da literatura mostram o contrário, efeito ansiogênico mais proeminente em machos adultos. Bilbo et al (2010) mostrou que filhotes de mães que recebiam a dieta rica em gordura se mostravam mais ansiosos do que filhos de mães que recebiam dieta pobre em gordura.

Nesta dissertação foram avaliados o efeito da dieta de cafeteria na indução do comportamento do tipo depressivo e agressivo, no entanto não foi verificada nenhuma alteração em relação a estes parâmetros.

Na tarefa de natação forçada, o parâmetro avaliado (tempo de imobilidade) não apresentou diferença entre os grupos, ou seja a dieta de cafeteria não foi capaz de induzir comportamento depressivo nas mães. Existem poucos relatos na literatura que relacionem indução de comportamento depressivo via dieta de cafeteria. A maioria dos trabalhos na literatura avaliam os efeitos da dieta na diminuição de sintomas depressivos (MANIAM e MORRIS, 2010; SHARMA e FULTON, 2013). Esta relação é estabelecida, pois ansiedade, depressão, alterações de humor, podem resultar em alterações nos padrões alimentares (RUTLEDGE e LINDEN, 1998). Em situações como esta o indivíduo tende a ingerir uma quantidade maior de alimentos ricos em carboidratos ou “*comfort foods*” que atuam sobre os níveis cerebrais de serotonina (WURTMAN e WURTMAN, 1995). Portanto este tipo de alimento pode atuar como um mecanismo “compensador”, desta forma aumentando a ingestão calórica e o ganho de peso. O sistema mesolímbico está envolvido nos mecanismos compensadores, por meio do sistema dopaminérgico. A ativação deste sistema induz a elevação dos níveis de dopamina após comportamentos prazerosos como alimentação (HERNANDEZ e HOEBEL, 1988; RADHAKISHUM et al, 1988). As escolhas destes alimentos estão relacionadas a necessidades fisiológicas, psicológicas e ao gênero. As respostas fisiológicas podem ser em detrimento de um

desequilíbrio nutricional enquanto psicológico pode influenciar o prazer derivado de certos alimentos. Em relação ao gênero já está estabelecido na literatura que fêmeas são mais propensas a consumir alimentos do tipo “*comfort foods*”, no entanto os mecanismos fisiológicos pelos quais isto ocorre ainda não estão bem elucidados (WANSINK et al., 2003). É possível que hormônios sexuais estejam envolvidos neste processo, em ratas, a liberação de estrogênio e de progesterona ocorre ciclicamente, juntamente com os eventos neuroendócrinos no hipotálamo, compreendendo o ciclo estral. Além de mudanças no comportamento durante o ciclo estral, a ingestão de alimentos também flutua em resposta a estes ritmos ovarianos. Durante o ciclo estral ratas mostram redução da ingestão de alimentos em resposta ao aumento da secreção de estradiol (BLAUSTEIN e WADE, 1976), BUTCHER et al., 1974). Baixos níveis de estrogênio podem estar relacionados à diminuição de receptores de leptina no hipotálamo, o que causaria diminuição da saciedade (KIMURA et al., 2002), maior ingestão alimentar e conseqüente maior ganho de massa corpórea. Desde a década de 1980, sabe-se que, em ratas, a ovariectomia acelera o ganho de massa corpórea, mais especificamente de tecido adiposo ou de proteínas (RICHARD et al., 1987).

Além de alterar o comportamento alimentar os hormônios femininos estão relacionados a alterações de humor. A depressão é um quadro psiquiátrico que afeta mais frequentemente mulheres (KESSLER e RONALD, 2003). O estradiol pode agir sobre os neurotransmissores que estão implicados na depressão e ansiedade, por exemplo, mulheres com depressão persistente são efetivamente tratados com estrógeno (FINK et al., 1996). Apesar de não termos verificado alteração neste parâmetro de imobilidade podemos sugerir que a dieta de cafeteria atuou como um mecanismo compensatório, atenuando os efeitos depressivos destes animais.

Em relação ao teste do residente intruso que mede o nível de agressividade de animais também não encontramos diferenças, o que pode ser devido ao fato de que este tipo de comportamento é mais comum em machos (GIAMMANCO, 2005). Na maioria dos roedores a agressão entre machos é facilitada pela testosterona, enquanto que a agressão maternal é mediada pela liberação de progesterona, estradiol e prolactina durante a prenhez e lactação e pela emissão de sinais sensoriais da prole à mãe (GAMMIE et al., 2003). Estes fatores sugerem o motivo pelo qual não encontramos diferenças nos parâmetros que medem agressividade.

7.3. Estresse Oxidativo Hepático

Os efeitos da dieta de cafeteria sobre parâmetros de estresse oxidativo são bem estudados em estruturas cerebrais ou no plasma (BELTOWSKI et al., 2000; BURNEIKO et al., 2006; MILAGRO et al., 2006; NOEMAN et al., 2011; KROLOW et al., 2010, BOUANANE et al., 2009), porém utilizando a dieta de cafeteria e avaliações diretamente no fígado, não existem muitos relatos.

Sabe-se que o fígado é um órgão de extrema importância para o metabolismo dos nutrientes da dieta. Logo após uma refeição, a maior parte dos carboidratos, aminoácidos e triglicerídeos são levados a este órgão que é o responsável pela manutenção da homeostasia energética. No período pós prandial, os ácidos graxos são sintetizados pelo fígado exportados através das lipoproteínas transportadoras (VLDL) até o tecido adiposo, local onde serão armazenadas. Desta forma o fígado desempenha um importante papel no estudo de dietas hipercalóricas, pois a demanda de nutrientes é excessiva exigindo uma maior resposta metabólica, aumentando o acúmulo de reservas (NELSON e COX, 2005; MARZZOCO e TORRES, 1999; VOET et al., 2002).

A capacidade de transformar excessos alimentares em lipídeos é praticamente ilimitada e toda vez que houver desequilíbrio neste processo através do consumo de dietas hiperlipídicas podemos utilizá-los como modelos de indução de obesidade. Sabe-se que a exposição à alimentos palatáveis altamente calóricos está envolvida com aumento de quadros inflamatórios (WELLEN e HOTAMISLIGIL, 2003; MILAGRO et al., 2006). Desta forma é importante a avaliação do perfil oxidativo de indivíduos expostos a esse tipo de dieta.

As espécies reativas de oxigênio podem ser prejudiciais aos ácidos graxos poliinsaturados presentes em membranas plasmáticas, dando origem ao processo de peroxidação lipídica, provocando uma desestruturação funcional na membrana celular. As concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) tem sido utilizada como forma de estimar a peroxidação lipídica. Naturalmente o nosso organismo é capaz de sintetizar moléculas capazes de proteger os sistemas biológicos, impedindo que esta reação se propague. Estas moléculas são representadas por enzimas antioxidantes e podem atuar contra as espécies reativas

de oxigênio, ou ainda reparar danos causados por essas espécies (Barreiros et al., 2006). No organismo três sistemas são reconhecidos: o primeiro é composto pela SOD (Superóxido Dismutase) que catalisa a destruição do radical ânion superóxido $O_2^{\bullet-}$, convertendo-o em oxigênio e peróxido de hidrogênio. O segundo composto por um sistema simples, a enzima Catalase que converte o peróxido de hidrogênio em H_2 e O_2 ; e o terceiro sistema é composto pela GSH em conjunto com duas enzimas GPx e GR (BABIOR, 1997).

Em nosso estudo foram avaliados os níveis de lipoperoxidação lipídica, catalase e carbonilas, no entanto nenhuma alteração hepática foi observada em relação à parâmetros de estresse oxidativo. Essa alteração pode não ter sido encontrada devido ao estado metabólico e intensa demanda energética após o período de lactação (STUEBE e RICH-EDWARDS, 2009). Alguns dados do nosso estudo confirmam este achado: o peso do fígado não foi diferente entre os grupos, assim como os níveis de triglicerídeos e colesterol total séricos. Desta forma, podemos sugerir que não houve excesso de lipídeos circulantes capazes de causar lesão hepática. Stuebe e Rich-Edwards (2009) propõe a idéia de que o período de lactação desempenha um papel central na mobilização de reservas adiposas e redefinindo o metabolismo, reduzindo assim o risco materno para a doença metabólica. Além disso, é proposto que quanto mais tempo uma mulher permaneça amamentando, mais reservas são demandadas e reduzidas.

Esta condição metabólica pode ter desempenhado um papel fundamental na manutenção da homeostase em ratas progenitoras do nosso estudo.

8. Referências Bibliográficas

AEBI, H. **Catalase *in vitro***. Method Enzymol, 105 (1984), pp. 121–126

ABRANTES, M.M.; LAMOUNIER, J.A.; COLOSIMO, E.A. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v.78, n.4, p.335-340, 2002.

ADELI, K.; TAGHBIGLOU, C.; VAN DERSTINE, S. C.; LEWIS, G.F. Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein over production in insulin resistance. **Trend Cardiovasc Med**, v.11, p.170-176., 2001.

AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab**, v.11, p.327-331, 2000.

AKSENOV, M.Y., MARKESBERY, W.R. Change in thiol content and expression of glutathione redox system gene in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. **Neurosci. Lett.** Vol. 302, (2001), pp. 141–145.

AKUBUIRO, A.; ZIMMERMAN, M. B.; PONTO, L. L. B.; WALSH, S. A.; SUNDERLAND, J., MCCORMICK, L. Hyperactive hypothalamus, motivated and non-distractable chronic overeating in ADAR 2 transgenic mice. **GenesBrainBehav.**, v.12, p.311-322, 2013.

AKYOL, A.; LANGLEY-EVANS, S.C.; MCMULLEN, S. Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. **Br J Nutr**, v.102, n.11, p.1601-1610, 2009.

ALBUQUERQUE, K.T.; SARDINHA, F. L. C.; TELLES, M. M.; WATANABE, R. L. H.; NASCIMENTO, C. M. O.; CARMO, M. G. T.; RIBEIRO, E. B. Intake of trans fatty acid-rich hydrogenated fat during pregnancy and lactation inhibits the hypophagic effect of central insulin in the adult offspring. **Nutrition**, v.22, p.820-829, 2006.

AMBAR, G. and CHIAVEGATTO, S. Anabolic-androgenic steroid treatment induces behavioral disinhibition and downregulation of serotonin receptor messenger RNA in the prefrontal cortex and amygdala of male mice. *Genes, Brain and Behavior*, 8: 161–173. doi: (10.1111/j.1601-183X.2008.00458.) 2009

ANDRADE, Laura Helena G. S., GORENSTEIN, Clarice. 1998. Aspectos Gerais da Escalas de Avaliação da Ansiedade. In: Revista de Psiquiatria Clínica. São Paulo, Universidade de São Paulo. Vol. 25, n. 06.

APA -AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV-TR: **Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais**. 4ª Ed. Lisboa: Climepsi Editores, 2002.

ARMITAGE, J. A.; KHAN, I.Y.; TAYLOR, P.D.; NATHANIELSZ, P.W.; POSTON, L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? **J Physiol**, v.561, p. 355–377, 2004.

ASHINO, N.G.; SAITO, K.N.; SOUZA, F.D.; NAKUTZA, F.S.; ROMAN, E.A.; VELLOSO, L.A. Maternal high-fat feeding through pregnancy and lactation predisposes mouse offspring to molecular insulin resistance and fatty liver. **Journal of Nutritional Biochemistry**, p.1-8, 2011.

ARCHER, John. The behavioural biology of aggression. Vol. 1. CUP Archive, 1988.

BABIOR, B. M.; Braz. J. Med. Biol. Res. 30, 141, 1997

BADO, A.; LEVASSEUR, S.; ATTOUB, S.,; KERMORGANT, S.; LAIGNEAU, J. P.; BORTOLUZZI, M. N.; MOIZO, L.; LEHY, T.; GUERRE-MILLO, M.; LE MARCHAND-BRUSTEL, Y.; LEWIN, M. J. The stomach is a source of leptin. **Nature**, v.394, n.6695, p.790-793, 1998.

BASSAREO, V.; DI CHIARA, G. Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *Eur J Neurosci* 11: 4389-4397, 1999

BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química nova* 29.1 (2006): 113.

BARRY, D.; PIETRZAK, R. H.; PETRY, N. M. Gender Differences in Associations Between Body Mass Index and DMS-IV Mood and Anxiety Disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Annals of Epidemiology**, v.18, p.458-466, 2008.

BAIK, Ja-Hyun. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in neural circuits* 7 (2013).

BAYOL, S. A.; SIMBI, B. H.; BERTRAND, J. A.; STICKLAND, N. C. Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. **J Physiol**, v.586, p.3219–30, 2008.

BAYOL, S. A.; SIMBI, B. H.; FOWKES, R. C.; STICKLAND, N. C. A Maternal "Junk Food" Diet in Pregnancy and Lactation Promotes Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rat Offspring. **Endocrinology**, v.151, p.1451-1461, 2010.

BARNES, P.J. - Reactive Oxygen Species and Airway Inflammation. *Free Radical Biol. & Med.*, 9: 235-243, 1990.

BARTHOLD, Stephen W.; BAYNE, K. A.; DAVIS, M. A. Guide for the care and use of laboratory animals. 2011.

BAST, A.; HAENEN e DOELMAN. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med*, v. 91, p.91-213, 1991.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience**. Wolters Kluwer Health, 2007.

BEILHARZ, Jessica E., Jayanthi Maniam, and Margaret J. Morris. "Short exposure to a diet rich in both fat and sugar or sugar alone impairs place, but not object recognition memory in rats." *Brain, behavior, and immunity* 37 (2014): 134-141.

BERKOWITZ, L. Pain and aggression: some findings and implications. **Motiv.Emot**,v.17, p.277–293, 1993.

BESSESEN, D. H. Update on obesity. **J ClinEndocrinolMetab**, v.93, n.6, p.2027-2034, Jun. 2008.

BILBO, S. D. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v.16, n.3, p.307-320, 2014.

BLAUSTEIN, J.D.; WADE, G.N. Ovarian influences on meal patterns of female rats. *Physiology Behaviour*, 17, pp. 201–208, 1976.

BONDIA-PONS, Isabel; RYAN, Lisa ; MARTINEZ, Alfredo J. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. **Journal of physiology and biochemistry**, v.68, n.4, p.701-711, 2012.

BOUANANE, S.;BENKALFAT, N. B.;BABA AHMED, F. Z.;MERZOUK, H.; MOKHTARI N. S.;MERZOUK, S. Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. **ClinSci**,v.116, p.669-80, 2009.

BOURET, S. G.; SIMERLY, R.B. Minireview: leptin and development of hypothalamic feeding circuits. **Endocrinology**, v.145, p.2621-2626, 2004.

BOVERIS, A. The relation of free radical production to hyperoxia. *Annu Rev Physiol*, v.48, p.713-719, 1986.

BHUTTA, A.; ANAND, K. J. S. Vulnerability of the developing brain: neuronal mechanisms. *Clinics in perinatology*, 29(3), 357-372, 2002

BRADSHAW, H.B.; TEMPLE, J.L.; WOOD E.; BERKLEY, K.J.Estrous variations in behavioral responses to vaginal and uterine distention in the rat. *Pain* 1999; 82 (2): 187-97;

BRONSARD, G.; BOTBOL, M.; TORDJMAN, S. Aggression in low functioning children and adolescents with autistic disorder. *PloS one* 5.12 e14358, 2010

BORSINI, F.; MELI, A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity?. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94:147–160.

BOUANANE, Samira, et al. "Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring." *Clinical Science* 116 (2009): 669-680.

BUCHANAN, C.; MAHESH, V.; ZAMORANO, P.; BRANN, D. Central nervous system effects of leptin. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v.9, n.4, p.146-150, 1998.

BUETTNER, R.; SCHOLMERICH, J. and BOLLHEIMER, L. C. High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents. *Obesity*, 15: 798–808. doi: 10.1038/oby.2007.608, 2007

BURNEIKO, Regina CM, et al. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. **Food and chemical toxicology**. 44.7 (2006): 1167-1172.

BUTCHER, R.L.; COLLINGS, W.E.; FUGO, N.W. Plasma concentrations of LH, FSH, prolactin, progesterone, and estradiol-17 β throughout the 4-day estrous cycle of the rat. *Endocrinology*, 94 (1974), pp. 1074–1078

CALDEFIE-CHEZET, F.; POULIN, A.; TRIDON, A.; SION, B.; VASSON, M. P. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action?. *Journal of Leukocyte Biology*, v.69, n.3, p.414-418, 2001.

CAMPAYO, A.; DE JONGE, P.; ROY, J.F.; SAZ, P.; DE LA CÁMARA, C.; QUINTANILLA, M.A.; MARCOS, G.; SANTABÁ, J.; LOBO, A. Depressed disorder and incident diabetes mellitus: the effect of characteristics of depression. **Am J Psychiat**, v.167, p.580–588, 2010.

CARILLON, J.; ROMAIN, C.; BARDY, G.; FOURET, G.; FEILLET-COUDRAY, C. Cafeteria diet induces obesity and insulin resistance associated with oxidative stress but not with inflammation. Improvement by dietary supplementation of a melon superoxide dismutase. **Free Radic Biol Med**, v.65, p.254-26, 2013.

CASABIELL, X.; PIÑEIRO, V.; VEGA, F.; DE LA CRUZ, L. F.; DIÉGUEZ, C.; CASANUEVA, F. F. Leptin, reproduction and sex steroids. **Pituitary**, v.4, n.1-2, p.93-99, 2001.

CHECHI, K.; HERZBERG, G. R.; CHEEMA, S. K. Maternal dietary fat intake during gestation and lactation alters tissue fatty acid composition in the adult offspring of C57Bl/6 mice. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v.83, p.97-104, 2010.

CHEN, H.; SIMAR, D.; LAMBERT, K.; MERCIER, J.; MORRIS, M. J. Maternal and Postnatal Overnutrition Differentially Impact Appetite Regulators and Fuel Metabolism. *Endocrinology*, v.149, n.11, p.5348-5356, 2008.

CIZZA, G.; ROMAGNI, P.; LOTSIKAS, A.; LAM, G.; ROSENTHAL, N. E.; CHROUSOS, G. P. Plasmaleptin in men and women with seasonal affective disorder and in healthy matched controls. **Horm.Metab.Res.**, v.37, p.45–48, 2005.

COCCARO, E. F.; KAVOUSSI, R. J. Central serotonin and aggression: inverse relationship with prolactin response to D-fenfluramine, but not with CSF 5-HIAA concentration in human subjects. **Am J Psychiatry**, v.154, p.1430-1435, 1997.

COCCARO, E.F.; SRIPADA, C.S.; YANOWITCH, R.N.; PHAN, K.L. Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. **Biol Psychiatry**, v.69, p.1153-1159, 2011.

COHEN, R. A. Obesity-associated cognitive decline: excess weight affects more than the waistline. **Neuroepidemiology**, v.34, n.4, p.230-231, 2010.

CORRIA, V. Deficiência de ácidos grasos essenciais em el feto y em el recién nacido pretérmino. **Rev Cuba Pediatr**, v.73, p.43-50, 2001.

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

CRYAN, J.F.; MOMBÉREAU, C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol Psychiatry*. 2004;9:326–357.

DAS, U. G.; SYSYN, G. D. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. **Pediatr Clin North Am.**, v.51, n.3, p.639-654, 2004.

DAVIDSON, R.J.; PUTNAM, K.M.; LARSON, C.L. **Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation—a possible prelude to violence**. *Science*, 289, pp. 591–594, 2000

DE BOER, S.F.; KOOLHAAS, J.M. 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. **European Journal of Pharmacology**, n.526, v.1-3, p.125-139, 2005.

DENKE, Margo A. Dietary fats, fatty acids, and their effects on lipoproteins. *Current atherosclerosis reports*, n.8, v.6, p. 466-471. 2006

DESAI, R. A.; MANLEY, M.; DESAI, M. M.; POTENZA, M. N. Gender differences in the association between body mass index and psychopathology. **CNS Spectr.**, v.14, p.372-383, 2009.

DIRETRIZ BRASILEIRA PARA O CUIDADO E A UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA FINS CIENTÍFICOS E DIDÁTICOS – DBCA. Disponível em: http://www.mct.gov.br/upd_blob/0226/226494.pdf Acesso em 17 de Setembro de 2014

DOBRIAN, A.D.; DAVIES, M.J.; SCHRIVER, S.D.; LAUTERIO, T.J.; PREWITT, R.L. Oxidative stress in a rat model of obesity induced hypertension. *Hypertension*. 2001;37:554–60.

ESCRIVÃO, M.A.M.S.; TADDEI, J.A. A.C.; LOPEZ, F.A.; OLIVEIRA, F.L.C.; ALMEIDA, C.A.N.; WEFFORT, V.R.S. Obesidade Na infância e adolescência. In: LOPEZ, F. A.; JUNIOR, D. C. **Tratado de pediatria**. São Paulo: Manole, 2010. p.1679-87.

ESTADELLA, D.; OYAMA, L. M.; DÂMASO, A. R.; RIBEIRO, E. B.; OLLER DO NASCIMENTO, C. M. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition**, v.20, p.218-224, 2004.

ERIKSSON, T., e LIDBERG, L. (1997). Increased plasma concentrations of the 5-HT precursor amino acid tryptophan and other large neutral amino acids in violent criminals. **Psychological medicine**, 27(02), 477-481

FAITH, M. S.; BUTRYN, M.; WADDEN, T. A.; FABRICATORE, A.; NGUYEN, A. M.; HEYMSFIELD, S. B. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. **Obesity Reviews**, v.12, p.e438–e453, 2011.

FALL, C. Maternal nutrition: effects on health in the next generation. **Indian J Med Res.**,v.130, p.593-599, 2009.

FERRARI, P. F.; VAN ERP, A. M. M.; TORNATZKY, W.; MICZEK, K. A. (2003), Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *European Journal of Neuroscience*, 17: 371–378. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02447.x

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. "Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo." *Revista da Associação Médica Brasileira* 43.1 (1997): 61-68.

FERNSTROM, J. D. Dietary amino acids and brain function. **J Am Diet Assoc**, v.94, n.1, p.71-77, 1994.

FERNÁNDEZ-CHECA, J.C.; GARCÍA-RUÍZ, C.; COLLEL, A.; MORALES, MARO, M.;MIRANDA, M.; ARTIDE, E. Oxidative stress: role of mitochondria and protection by glutathione. *Biofacto*. 8:7-11, 1998.

FETT, C.A.; FETT, W.C.R.; MARCHINI, J.S.; RIBEIRO, R.P.P. Estilo de vida e fatores de risco associados ao aumento da gordura corporal de mulheres. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.15, n.1, p.131-140, 2010.

FINK, G.; SUMMER, B.E.; ROSIE, R.; GRACE, O.; QUINN, J.P. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol*, 16 (3) (1996), pp. 325–344

FISBERG, M. Obesidade na infância e na adolescência – Uma verdadeira epidemia. **Arq Bras EndocrinolMetabol.**, v.47, n.2, p.10-13, 2003.

FLYNN, M. A.; MCNEIL, D. A.; MALOFF, B.; MUTASINGWA, D.; WU, M.; FORD, C.; TOUGH, S. C. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations. **Obes Rev.**, v.7, n.1, p.7-66, 2006.

FURUKAWA, S.; FUJITA, T.; SHIMABUKURO, M.; et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:1752– 61.

FRIDOVICH, I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J. Exp. Biol.* 201:1203-1209, 1998

GALJAARD, S.; DEVLIEGER, R.; VAN ASSCHE, F. A. Fetal growth and developmental programming. **Journal of perinatal medicine**, v.41, p.101-105, 2013.

GAMMIE, S.C.; et al. Predatory aggression, but not maternal or intermale aggression, is associated with high voluntary wheel-running behavior in mice. *Hormones and behavior*. 44.3 (2003): 209-221.

GARIEPY, G.; NITKA, D.; SCHMITZ, N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. **Int J Obes**, v.34, p.407-419, 2010.

GERMANO, P. C. P. da S.; LIMA E SILVA, D. de.; SOARES, G. de S. F.; SANTOS, A. A. dos.; GUEDES, R. C. A. Hypercaloric high-lipid diet and brain development: Effects on cortical spreading depression in adult rats. **Nutritional neuroscience**, v.16, n.6, p.275-281, 2013.

GIAMMANCO, Marco, et al. Testosterone and aggressiveness. *Medical Science Review* 11.4 (2005): RA136-RA145.

GRATTAN, D.R.; LADYMAN, S.R.; AUGUSTINE, R.A. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *PhysiolBehav*91, 366–374, 2007

GOLOMB, Beatrice A., et al. "Trans fat consumption and aggression." *PloS one*7.3 (2012): e32175.

HALLIWELL, B., & GUTTERIDGE, J. M. C. Free radicals in biology and medicine, 3rd ed. London: Oxford University Express, 1998.

HALLIWELL, B. Role of free radicals in neurodegenerative diseases. *Drugs Aging*, 18:685-716, 2001.

HALLIWELL, B., & GUTTERIDGE, J. M. C. Free radicals in Biology and Medicine. New York: Oxford University Press inc., 2007.

HALLER, J.; KRUK, M.R. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 30.3: 292-303, 2006

HANSEN, H. H.; SANCHEZ, C.; MEIER, E. Neonatal administration of the selective serotonin reuptake inhibitor Lu 10–134-C increases forced swimming-induced immobility in adult rats: a putative animal model of depression?. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 283.3 .1333-1341, 1997

HENDRICKS, T.J. et al. Pet-1 ETS gene plays a critical role in 5-HT neuron development and is required for normal anxiety-like and aggressive behavior. *Neuron* 37.2 .233-247, 2003

HERVA, A.; LAITINEN, J.; MIETTUNEN, J.; VEIJOLA, J.; KARVONEN, J.T.; LAKSY, K.; JOUKAMAA, M. Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Int J ObesRelatMetabDisord*, v.30, p.520–527, 2006.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares-POF 2002-2003**. Brasília:IBGE, 2004. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicao/pof/imc>>. Acesso em: 27 set. 2013.

IBGE -INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009**. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. Brasília: IBGE, 2010.Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf>. Acesso em: 08 out. 2014.

IRWIN, M. R.; Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behavimmun*, v.22, p.129-39, 2008.

JANG, M.;MISTRY, A.; SWICK, A. G.; ROMSOS, D. R. Leptin rapidly inhibits hypothalamic neuropeptide Y secretion and stimulates corticotropin-releasing hormone secretion in adrenalectomized mice. *The Journal of nutrition*, v.130, n.11, p.2813-2820, 2000.

KAILA, B.; RAMAN, M. Obesity: a review of pathogenesis and management strategies. *Can J Gastroenterol.*, v.22, n.1, p.61-68, Jan. 2008.

KAKKAR, R.; KALRA, J.; MANTHA, S.V.; PRASAD, K. Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats. *Mol. Cell. Biochem.*, 151 (1995), pp. 113–119

KIMURA M.; IRAHARA, M.; YASUI, T.; SAITO, S.; TEZUKA, M.; YAMANO, S.; et al. The obesity in bilateral ovariectomized rats is related to a decrease in the expression of leptin receptors in the brain. *BiochemBiophys Res Commun*. 290(4):1349-53. 2002

KESSLER, R. C. Epidemiology of women and depression. *Journal of affective disorders*. 74.1, 5-13, 2003

KLEIN, J. D.; DIETZ, W. Childhood obesity: the new tobacco. **Health Aff (Millwood)**, v.29, p.388–392, 2010.

KOLETZKO, B.; AGGETT, P. J.; BINDELS, J. G.; BUNG, P.; FERRE, P.; GIL, A.; LENTZE, M. J.; ROBERFROID, M.; STROBEL, S. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. **British Journal of Nutrition**, v.80, n.1, p.S5-45, 1998.

KOLETZKO, B.; RODRIGUEZ-PALMERO, M.; DEMMELMAIR, H.; FIDLER, N.; JENSEN, R.; SAUERWALD, T. Physiological aspects of human milk lipids. *Early Hum Dev* 2001; 65 Suppl:S3-18.

KOSARI, S.; BADOER, E.; NGUYEN, J. C.; KILLCROSS, A. S.; JENKINS, T. A. Effect of western and high fat diets on memory and cholinergic measures in the rat. **Behavioural brain research**, v.235, n.1, p.98-103, 2012.

KOOLHAS, Jaap M. et al. "The Resident-Intruder Paradigm: A Standardized Test for Aggression, Violence and Social Stress." *Journal of Visualized Experiments: JoVE* 77 (2013): 4367. *PMC*. Web. 14 Mar. 2015.

KHAN, B.B.; FLIER, J.S. Obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. Michigan. Vol. 106. Num. 4. p.473-481, 2000

KROLOW, R.; NOSCHANG, C. G.; ARCEGO, D.; ANDREAZZA, A. C.; PERES, W.; GONCALVES, C. A.; DALMAZ, C. Consumption of a palatable diet by chronically stressed rats prevents effects on anxiety-like behavior but increases oxidative stress in a sex-specific manner. **Appetite**, v.55, n.1, p.108-116, 2010.

LAM, D. D.; PRZYDZIAL, M. J.; RIDLEY, S. H.; YEO, G. S. H.; ROSHFORD, J. J.; O'RAHILLY, S.; HEISLER, L. K. Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Agonist Promotes Hypophagia via Downstream Activation of Melanocortin 4 Receptors. **Endocrinology**, v.149, n.3, p.1323-1328, 2008.

LALANZA, Jaume F., et al. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: Metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PloS one* 9.1 (2014): e85049.

LEPERCQ, J.; CAUZAC, M.; LAHLOU, N.; TIMSIT, J.; GIRARD, J.; AUWERX, J.; HAUGUEL-DE MOUZON, S. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. **Diabetes**, v.47, n.5, p.847-850, 1998.

LEVINE, R. L.; GARLAND, D.; OLIVER, C. N.; AMICI, A.; CLIMENT, I.; LENZ, A. G.; ALM, B.; SHALTIE, L. S.; STADMAN, E. R. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. **Meth Enzymol**, v.186, p.464-478, 1990.

LEIBOWITZ, SARAH F., AND SHOR-POSNER, GAIL. "Brain serotonin and eating behavior." *Appetite* 7 (1986): 1-14.

LITVIN, Y.; BLANCHARD, D. C.; PENTKOWSKI, N. S.; BLANCHARD, R. J. A pinch or a lesion: A reconceptualization of biting consequences in mice. **Aggressive Behavior**, v.33, n.6, p.545-551, 2007.

LOFTUS, T. M.; JAWORSKY, D. E.; FREHYWOT, G. L.; TOWNSEND, C. A.; RONNETT, G. V.; LANE, M.D.; KUHAJDA, F.P. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. **Science**, v.288, p.2379–2381, 2000.

LOMBA, A.; MILAGRO, F.I.; GARCIA-DIAZ, D.F.; MARTI, A.; CAMPION, J.; MARTINEZ, J.A. Obesity induced by a pair-fed high fat sucrose diet: methylation and expression pattern of genes related to energy homeostasis. *Lipids Health Dis*2010;9:60.

LOWRY, O.H., ROSEBROUGH, A.L., FARR A.L., RANDALL, R. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Bio Chem*. Vol. 193, (1951), pp. 265-275.

LUPPINO, F. S.; WIT, L. M. de; BOUVY, P. F.; STIJNEN, T.; CUIPERS, P.; PENNINX, B. W. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.67, p.220-229, 2010.

MACEDO, I. C.; MEDEIROS, L. F.; OLIVEIRA, C.; OLIVEIRA, C. M.; ROZISKY, J. R.; SCARABELOTTI, V. L.; SOUZA, A.; SILVA, F. R.; SANTOS, V. S.; CIOATO, S. G.; CAUMO, W. Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin levels. **Peptides**, v.38, n.1, p.189-196, Nov. 2012.

MACHT, M. How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite*, 50 (2008), pp. 1–11

MACQUEEN, H.A.; SADLER, D.A.; MOORE, S.A.; DAYA, S.; BROWN, J.Y, et al. Deleterious effects of a cafeteria diet on the livers of nonobese rats. *Nutr Res* 2007;27:38-47.

MALDONADO-CEDILLO, B. G.; DÍAZ-RUIZ, A.; MONTES, S.; GALVÁN-ARZATE, S.; RÍOS, C.; BELTRÁN-CAMPOS, V.; ALCARAZ-ZUBELDIA, M.; DÍAZ-CINTRA, S.

Prenatal malnutrition and lead intake produce increased brain lipid peroxidation levels in newborn rats. **Nutritional neuroscience**, 4 Feb. 2015.

MANHAES DE CASTRO, R. et al . Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto , v. 34, n. 1, Jan. 2001 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2001000100015&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Mar. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2001000100015>.

MANN, J.J.; BRENT, D.A.; ARANGO, V. **The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system.** Neuropsychopharmacology, 24, pp. 467–477, 2001

MANIAM, J.; MORRIS, M. J. Palatable cafeteria diet ameliorates anxiety and depression-like symptoms following an adverse early environment., **Psychoneuroendocrinology**, v.3, n.5, p.717-728, 2010.

MANIAM, J.; MORRIS, M. J. The link between stress and feeding behaviour. **Neuropharmacology**, v.63, p.97-110, 2012.

MARKOWITZ, S.; FRIEDMAN, M. A.; ARENT, S. M. Understanding the relation between obesity and depression: Causal mechanisms and implications for treatment. **Clinical Psychology: Science and Practice**, v.15, p.1-20, 2008.

MARTIN-GRONERT, M. S.; OZANNE, S. E. Maternal nutrition during pregnancy and health of the offspring. **Biochem.Soc. Trans.**, v.34, p.779–782, 2006.

MARTIRE, S. I.; HOLMES, N.; WESTBROOK, R. F.; MORRIS, M. J. Altered feeding patterns in rats exposed to a palatable cafeteria diet: increased snacking and its implications for development of obesity. **PLoS One**, v.8, n.4, p.e604-607, 2013.

MARZOCCO, A.B.B. Torres (1999) Bioquímica Básica. 2nd ed., Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro

MEHTA, P. H.; BEER, J. Neural mechanisms of the testosterone-aggression relation: the role of orbitofrontal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2357–2368. doi: 10.1162/jocn.2009.21389, 2010.

MIKOLAJCZYK, R.; ANSARI, W.; MAXWELL, A. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. **Nutr J**, v.8, n.3, 2009.

MILAGRO, F. I.; CAMPION, J.; and MARTINEZ, J. A. Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity* **14**, 1118–1123, 2006

MICZEK, K. A., FACCIDOMO, S., De ALMEIDA, R. M. M., BANNAI, M., FISH, E. W. and DEBOLD, J. F. (2004), Escalated Aggressive Behavior: New Pharmacotherapeutic Approaches and Opportunities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036: 336–355. doi: 10.1196/annals.1330.021

MILLER, A. L. Epidemiology, etiology, and natural treatment of seasonal affective disorder. *Altern. Med. Rev.*, v.10, p.5-13, 2005.

MORRIS, W. N.; REILLY, N. P. Toward the self-regulation of mood: theory and research. *Motiv. Emot.*, v.11, p.215-249, 1987.

MOZAFFARIAN, D.; HAO, T.; RIMM, E. B.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N. Engl. J. Med.*, v.364, p.2392–2404, 2011.

MUCCELLINI, Amanda Brondani, et al. "Effects of exposure to a cafeteria diet during gestation and after weaning on the metabolism and body weight of adult male offspring in rats." *British Journal of Nutrition* 111.08 (2014): 1499-1506.

MYATT, L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J. Physiol.*, v.572, p.25-30, 2006.

MYERS, C. E. & TRAVIS, E. Effect of tocopherol and selenium on defenses against reactive oxygen species and their effect on radiation sensitivity. *Ann. N. Y. Acad. Sciences*, 393:1220-1224, 1982.

NAIM, Michael, et al. Energy intake, weight gain and fat deposition in rats fed flavored, nutritionally controlled diets in a multichoice ("cafeteria") design. *The Journal of nutrition*. 115.11 (1985): 1447-1458.

NELSON, R. J.; CHIAVEGATTO, S. Molecular basis of aggression. *Trends Neuroscience.*, 24 (2001), pp. 713–719

NEUMANN, A. H.; VEENEMA, I. D. Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping: a comparative study in mouse and rat selection lines. *Brain Behav Evol.* 70: 274-285, 2007

NIVOIT, P., et al. "Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance." *Diabetologia* 52.6 (2009): 1133-1142.

OBEN, J.A.; MOURALIDARANE, A.; SAMUELSSON, A.M.; MATTHEWS, P.J.; MORGAN, M.L.; MCKEE, C. Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring non-alcoholic fatty liver disease in mice. **Journal of Hepatology**, v.52, p.913-920, 2010.

OGDEN, C. L.; YANOVSKI, S. Z.; CARROLL, M. D.; FLEGAL, K. M. The epidemiology of obesity. **Gastroenterology**, v.132, n.6, p.2087-2102, 2007.

OGDEN, C. L.; CARROLL, M. D.; CURTIN, L. R.; LAMB, M. M.; FLEGAL, K. M. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA*, v.303, p.242-249, 2010.

OLUFADI, R., and BYRNE, C.D. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. **Journal of clinical pathology**. 61.6 (2008): 697-706.

ONIS, M.; BLOSSNERI, M.; BORGHI, E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. **Am J Clin Nutr**, v.92, n.5, p.1257-1264, 2010.

PALÉN, K.; THORNEBY, L.; EMANUELSSON, H. Effects of serotonin and serotonin antagonists on chick embryogenesis. *Wilhelm Roux's archives of developmental biology* 187.1 (1979): 89-103.

PALOU, M.; et al. Moderate caloric restriction in lactating rats protects offspring against obesity and insulin resistance in later life. *Endocrinology* 151.3: 1030-1041, 2010

PARENTE, L. B.; AGUILA, M. B.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. Deleterious effects of high-fat diet on perinatal and post weaning periods in adult rat offspring. **Clinical Nutrition**, v.27, p.623-634, 2008.

PATERSON, N. E.; MARKOU, A. Animal models and treatments for addiction and depression co-morbidity. **Neurotox. Res.**, v.11, p.1-32, 2007.

PEDERZOLLI, C.D.; SGARAVATTI, A.M.; BRAUM, C.A.; PRESTES, C.C.; ZORZI, G.K.; SGARBI, M.B.; WYSE, A.T.S.; WANNMACHER, C.M.D.; WAJNER, M.; DUTRA-FILHO, C.S. 5-Oxoproline reduces non-enzymatic antioxidant defenses in vitro in rat brain. *Metab Brain Dis.* 22:51-65, 2007.

PEPINO, M. Y.; FINKBEINER, S.; MENNELLA, J. A. Similarities in food cravings and mood states between obese women and women who smoke tobacco. **Obesity (SilverSpring)**, v.17, p.1158-1163, 2009.

PERROTA, V. & SHINAIDER, A. Radicais livres de oxigênio: Importância na fisiopatologia das lesões isquêmicas viscerais. *An. Acad. Med.*, v. 152, n. 1, p. 22-27, 1992.

PINTO JUNIOR, D. A. C.; SERAPHIM, P. M.; Cafeteria diet intake for fourteen weeks can cause obesity and insulin resistance. **Wistarrats.Rev. Nutr**, v.25, n.3, p.313-319, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732012000300001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 Fev. 2015.

PLAGEMANN, A.; WAAS, T.; HARDER, T.; RITTEL, F.; ZISKA, T.; ROHDE, W. Hypothalamic neuropeptide Y levels in weaning offspring of low-protein malnourished mother rats. **Neuropeptides**, v.34, n.1, p.1-6, 2000.

PORSOLT, R.D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Nature*, 266 (1977), p. 730

PROLO, P.; WONG, M.; LICINIO, J. Leptin. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v.30, n.12, p.1285-1290, 1998.

QUEIROZ, J. C. F. de; ALONSO-VALE, M. I. C.; CURI, R.; LIMA, F. B. Controle da adipogênese por ácidos graxos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.53, n.5, p.582-594, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 Fev. 2015.

REISS, U. & GERSHON, D. Rat-liver superoxide dismutase: purification and age-related modifications. *Eur J Biochem*, 63:617-623, 1976.

REINHARD, T.; WIDTH, M. **Manual de sobrevivência para nutrição clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2009. 309p.

RIBAS, Valdenilson Ribeiro et al. Neonatal administration of fluoxetine did not alter the anxiety indicators, but decreased the locomotor activity in adult rats in the elevated plus-maze. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [online]. 2008, vol.66, n.4 [cited 2015-03-10], pp. 844-847. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2008000600013&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0004-282X. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2008000600013>.

RIBEIRO, S. M. L.; SANTOS, Z. A. dos; SILVA, R. J. da; LOUZADA, E.; DONATO JUNIOR, J.; TIRAPGUI, J. Leptina: aspectos sobre o balanço energético, exercício físico e amenorréia do esforço. **Arq Bras EndocrinolMetab.**, v.51, n.1, p.11-24,2007.Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000100005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 Fev. 2015.

RICHARD, D.; ROCHON, L.; DESHAIES, Y. Effects of exercise training on energy balance of ovariectomized rats. *Am J Physiol.*253(5 Pt 2):R740-5, 1987

RINAUDO, P.; WANG, E. Fetal programming and metabolic syndrome. **Ann Rev Physiol**, v.74, p.107-130, 2012.

RODRIGUEZ, J. S.; RODRIGUEZ-GONZALEZ, G. L.; REYES-CASTRO, L. A.; IBANEZ, C.; RAMIREZ, A.; CHAVIRA, R.; LARREA, F.; NATHANIELSZ, P. W.; ZAMBRANO, E. Maternal obesity in the rat programs male offspring exploratory, learning and motivation behavior: prevention by dietary intervention pre-gestation or in gestation. **International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience**, v.30, p.75-81, 2012.

ROMAGUERA,D.; ANGQUIST,L.; DU,H.; JAKOBSEN,M.U.; FOROUHI,N.G.; HALKJAER, J. Dietary determinants of changes in waist circumference adjusted for body mass index – a proxy measure of visceral adiposity. **PLoS ONE**, v.5, n.7, e11588, 2010.

RUTLEDGE, T.; LINDEN, W. To eat or not to eat: affective and physiological mechanisms in the stress-eating relationship. *JBehav Med*, 21 (1998), pp. 221–240

SALLY, Enilce de Oliveira Fonseca; ANJOS, Luiz Antonio dos and WAHRLICH, Vivian. Metabolismo Basal durante a gestação: revisão sistemática. *Ciênc. saúde*

coletiva [online]. 2013, vol.18, n.2 [cited 2015-02-12], pp. 413-430 . Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013000200013&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1413-8123. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232013000200013>.

SAMPEY, B. P.; VANHOOSE, A. M.; WINFIELD, H. M.; FREEMERMAN, A. J.; MUEHLBAUER, M. J.; FUEGER, P. T.; NEWGARD, C. B.; MAKOWSKI, L. Cafeteria Diet Is a Robust Model of Human Metabolic Syndrome With Liver and Adipose Inflammation: Comparison to High-Fat Diet. **Obesity (Silver Spring)**, v.19, n.6, 2011.

SAMUELSSON, A. M.; MATTHEWS, P. A.; ARGENTON, M.; CHRISTIE, M. R.; MCCONNELL, J. M.; JANSEN, E. H. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. **Hypertension**, v.51, p.383-392, 2008.

SAVARD C. et al. Synergistic Interaction of Dietary Cholesterol and Dietary Fat in Inducing Experimental Steatohepatitis. *Hepatology*. v. 57, p. 81–92. 2013.

SILVA, F. L. et al. Infarto do Miocárdio Experimental e Aumento do estresse Oxidativo em Diafragma de ratos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 31, 6, 2005.

SCHMEITS, B. L.; COOK, J. A.; VANDERJAGT, D. J.; MAGNUSSEN, M. A.; BHATT, S. K.; BOBIK, E. G.; HUANG, Y. S.; GLEW, R. H. Fatty acid composition of the milk lipids of women in Nepal. **Nutr Res.**, v.19, p.1339-1348, 1999.

SKRHA, J.; SINDELKA, G.; KVASNICKA, J.; HILGERTOVA J. Insulin action and fibrinolysis influenced by vitamin E in obese type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 44: 27–33.

SCOARIS, C. R., et al. Effects of cafeteria diet on the jejunum in sedentary and physically trained rats. **Nutrition**. 26.3 p.312-320, 2010.

SHABBIR, F.; PATEL, A.; MATTISON, C.; BOSE, S.; KRISHNAMOHAN, R.; SWEENEY, E. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. **Neurochem.Int.**, v.62, p.324-329, 2013.

SHARMA, S.; FULTON, S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. *International journal of obesity*. 37.3 (2013): 382-389.

SHAFAT, A.; MURRAY, B.; RUMSEY, D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite* 52: 34–38. doi: 10.1016/j.appet.2008.07.004, 2009

SHIVAPRASAD, H. N.; GOPALAKRISHNA, S.; MARIYANNA, B.; THEKKOOT, M.; REDDY, R.; TIPPESWAMY, B. S. Effect of *Coleus forskohlii* extract on cafeteria diet-induced obesity in rats. **Pharmacognosy Research**, v.6, n.1, p.42-45, 2014.

SOYKA, M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 37.5: 913-920, 2011

SMART, J. L.; DOBBING, J. Vulnerability of developing brain. VI. Relative effects of foetal and early postnatal undernutrition on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. *Brain Research* 33.2 (1971): 303-314.

SLATTERY, D.A.; CRYAN, J.F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat Protoc*. 2012;7:1009–1014.

SINGH, M. Mood, food, and obesity. **Front Psychol**, v.5, n.925, 2014.

SINGH, M.; SINGH, M. M.; NA, E.; AGASSANDIAN, K.; ZIMMERMAN, M. B.; JOHNSON, A. K. Altered ADAR 2 equilibrium and 5HT(2C) R editing in the prefrontal cortex of ADAR 2 transgenic mice. **Genes Brain Behav**, v.10, p.637-647, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Obesidade na infância e adolescência – Manual de Orientação**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Nutrologia, 2008. 116 p.

SPALDING, K. L.; ARNER, E.; WESTERMARK, P. O.; BERNARD, S.; BUCHHOLZ, B. A.; BERGMANN, O. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, v.453, n.7196, p.783-787, 2008.

STUEBE, A.M.; RICH-EDWARDS, J.W. The Reset Hypothesis: Lactation and Maternal Metabolism. *American journal of perinatology*. 26(1):81-88. Doi: 10.1055/s-0028-1103034. 2009

SUBOC, T. M.; DHARMASHANKAR, K.; WANG, J.; YING, R.; COUILLARD, A.; TANNER, M. J.; WIDLANSKY, M. E. Moderate Obesity and Endothelial Dysfunction in Humans: Influence of Gender and Systemic Inflammation. **Physiological Reports**, v.1, n.3, 1 Ago. 2013.

SULLIVAN, E. L.; GRAYSON, B.; TAKAHASHI, D. Chronic Consumption of a High Fat Diet During Pregnancy Causes Perturbations in the Serotonergic System and Increased Anxiety-like Behavior in Nonhuman Primate Offspring. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v.30, n.10, p.3826-3830, 2010.

SUN, Bo, et al. "Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity." *Diabetes* 61.11 (2012): 2833-2841.

TAVARES, A. & AZEREDO, C. Demência com corpos de Lewy; uma revisão para o psiquiatra. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 30, n. 1, São Paulo, 2003.

TAKASHIBA, K.S.; SEGATELLI, T.M.; MORAES, S.M.F.; NATALI, M.R.M. Morfologia testicular de ratos Wistar obesos sedentários e submetidos a treinamento físico. *ActaScient. Health Sci.* 33:25-33, 2011

TANNENBAUM, B.; TANNENBAUM, G.S.; SUDOM, K.; ANISMAN, H. Neurochemical and behavioral alterations elicited by a chronic intermittent stressor regimen: implications for allostatic load. *Brain Res.* 2002;953:82–92

TINOCO, S.M.B.; SICHIERI, R.; MOURA, A.S.; SANTOS, F.S., do CARMO, M.G.T. Importância dos ácidos graxos essenciais e os efeitos dos ácidos graxos trans do leite materno para o desenvolvimento fetal e neonatal. *Cad. Saúde Pública*, v.23, n.3, p.525-534, 2007.

TORRES, S.J.; NOWSON, C.A. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*, n.23, p.887–94, 2007

THORSELL, A.; RIMONDINI, R.; HEILIG, M. Blockade of central neuropeptide Y (NPY) Y2 receptors reduces ethanol self-administration in rats. **Neuroscience Letters**, v.332, n.1, p.1-4, 2002.

TILLMAN, E. J.; MORGAN, D. A.; RAHMOUNI, K.; SWOAP, S. J. Three Months of High-Fructose Feeding Fails to Induce Excessive Weight Gain or Leptin Resistance in Mice. **PloS one**, v.9, n.9, e107206, 2014.

TRAYHURN, P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *ActaPhysiolScand*, n.184, p.285–93, 2005

TRUJILLO, M.L.; SPUCH, C.; CARRO, E.; et al. (2011) Hyperphagia and central mechanisms for leptin resistance during pregnancy. *Endocrinology* 152, 1355–1365.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONI, M.T.D.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem Cell Biol.* 39: 44-84, 2007.

VANZELA, Emerielle Cristine, et al. "Pregnancy restores insulin secretion from pancreatic islets in cafeteria diet-induced obese rats." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 298.2 (2010): R320-R328.

VALENZUELA, A. B.; NIETO, M. S. Ácido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. **Rev Med Chile**, v.129, p.1203-1211, 2001.

VALENZUELA, A. B.; NIETO, S. K. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. **Rev Chil Pediatr.**, v.74, p.149-157, 2003.

VILLAR, J.; COGSWELL, M.; KESTLER, E.; CASTILLO, P.; MENENDEZ, R.; REPKE, J.T. Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 167 (5) (1992), pp. 1344–1352.

VOET, D.; VOET, J.G.; PRATT, C.W. *Fundamentos de Bioquímica*. Artmed, Porto Alegre, 2002

VOLAVKA, J. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatria Danubina*. 25.1: 24-33, 2013

VOLKOW, N.D.; WANG, G.J.; FOWLER, J.S.; TELANG, F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 3191-3200, 2008

VOLKOW, Nora D., et al. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *obesity reviews* 14.1 (2013): 2-18.

WAJCHEMBERG, B. L. Disfuncao Endotelial no DM tipo 2. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 46, 5,2002.

WANG, J.; LIU, R.; HAWKINS, M.; BARZILAI, N.; ROSSETTI, L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. **Nature**, v.393, n.6686, p.684-688, 1998.

WARE, S.; VOIGT, J-P.; LANGLEY-EVANS, S. C. Body composition and behaviour in adult rats are influenced by maternal diet, maternal age and high-fat feeding. **Journal of Nutritional Science**, v.4, e3, 2015.

WARNEKE, W.; KLAUS, S.; FINK, H.; LANGLEY-EVANS, SC.; VOIGT, J-P. The impact of cafeteria diet feeding on physiology and anxiety-related behaviour in male and female Sprague–Dawley rats of different ages. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.116, p.45-54, 2014.

WANSINK, B.; CHENEY, M.M.; CHAN, N. Exploring comfort food preferences across age and gender. *Physiology Behaviour*, 79 pp. 739–747, 2003

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G.S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue." *Journal of Clinical Investigation*. 112.12 (2003): 1785.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION.**Obesity**: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 2000

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION.**Global status report on non-communicable diseases**. Geneva: WHO, 2010.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION.**Obesity and overweight**. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 12 Mar. 2013.

^aWRIGHT, T. M., et al. Exposure to maternal consumption of cafeteria diet during the lactation period programmes feeding behaviour in the rat. *International Journal of Developmental Neuroscience* 29.8 (2011): 785-793

^bWRIGHT, T.; LANGLEY-EVANS, S. C.; VOIGT, J-P.The impact of maternal cafeteria diet on anxiety-related behaviour and exploration in the offspring.**PhysiolBehav**, v.103, n.2, p.164-172, 2011.

WILLNER, P. Animal models of depression: an overview. *Pharmacol Ther.* 1990;45:425–455. Weingartner H, Silberman E. Models of cognitive impairment: cognitive changes in depression. *Psychopharmacol Bull.* 1982;18:27–42.

WISE, R.A. (2006) Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361: 1149-1158.

WURTMAN, R. J.; WURTMAN, J. J. Carbohydrates and depression. **Sci.Am.**, v.260, p.68-75, 1989.

YAQOOB, P.; SHERRINGTON, E.J.; JEFFERY, N.M.; et al. Comparison of the effects of a range of dietary lipids upon serum and tissue lipid composition in the rat. *Int J Biochem Cell Biol.*1995;27:297–310)

YOKOSUKA ,M.; XU, B.; PU, S.; KALRA, P. S.; KALRA, S. P. Neural substrates for leptin and neuropeptide Y (NPY) interaction: hypothalamic sites associated with inhibition of NPY-induced food intake. **Physiology & behavior**, v.64, n.3,p.331-338, 1998.

YU, H.; BI, Y.; MA, W.; HE, L.; YUAN, L.; FENG, J.; XIAO, R. Long-term effects of high lipid and high energy diet on serum lipid, brain fatty acid composition, and memory and learning ability in mice. **International journal of developmental neuroscience**, v.28, n.3, p.271-276, 2010.

ZHANG, Y.; POENCA, R.; MAFFEI M, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**,v.372, p.425-443, 1994.

ZANCHI, A.C.; VENTURINI, C.D.; SAIKI; M.; SALDIVA, P.H.N.; BARROS, H.M.T.; RHODEN, C.R. Chronic nasal instillation of residual-oil fly ash (ROFA) induces brain lipid peroxidation and behavioral changes in rats. Inhal Toxicol. 20(9):795-800, 2008.

ZELKO. I.N.; MARIANI, T.J.; FOLZ, R.J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the Cu-Zn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2) and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution and expression. *Free Radic. Biol. Med.* 33(3): 337-49, 2002.

