

Comportamento doentio em camundongos obesos

Sickness behavior in obese mice

Comportamiento de enfermedad en ratones obesos

Recebido: 24/08/2022 | Revisado: 03/09/2022 | Aceito: 07/09/2022 | Publicado: 16/09/2022

Débora Cristina da Cunha Nones

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1331-3730>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: deboracristina_cunha@hotmail.com

Bruna Kalil-Cutti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3645-2183>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: bkalil.bk@gmail.com

Alexandre Giusti Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5059-9988>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: agiustipaiva@gmail.com

Fabiana Cardoso Vilela Giusti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8691-3748>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: facvilela@gmail.com

Resumo

O consumo de dieta hipercalórica leva a um aumento de obesidade, podendo levar a um estado inflamatório. Assim, o objetivo desse trabalho foi analisar a influência dessa inflamação no comportamento de animais obesos. Para tanto, camundongos swiss machos adultos mantidos sob alimentação controlada, foram divididos em 2 grupos; o Grupo Dieta de Cafeteria, que recebeu alimentos de alto valor calórico e ração padrão e Grupo Controle tratado apenas ração comercial. Após 30 dias, 2 horas antes da realização dos testes, ambos os grupos foram subdivididos, de forma que, metade dos animais de cada grupo recebeu injeção intraperitoneal de LPS (100 g/kg; i.p.) e a outra metade injeção de salina (0.9% NaCl, 100g/Kg; i.p.) (GRUPOS: Dieta de Cafeteria+LPS e Dieta de Cafeteria+Salina; Dieta Normal+LPS e Dieta Normal+Salina). Os animais dos quatro grupos foram submetidos ao Teste do Campo Aberto e Teste do Nado Forçado e em seguida eutanasiados e os tecidos adiposo epididimal e retroperitoneal removidos para análise. Observou-se aumento de peso, gordura epididimal e retroperitoneal nos camundongos tratados com dieta de cafeteria. O LPS exerceu efeito mais acentuado no grupo de dieta de cafeteria, com diminuição do número de entradas na periferia e no centro, além do número total de entradas e *rearings*, no teste de campo aberto. Houve também aumento do tempo de imobilidade no teste de nado forçado. Portanto, o acúmulo de gordura corporal, pela ingestão de dieta hipercalórica, potencializa o estado inflamatório ocasionado pelo LPS, levando a um efeito ansiogênico.

Palavras-chave: Dieta de cafeteria; Obesidade; Comportamento doentio.

Abstract

The consumption of a hypercaloric diet leads to an increase in obesity, which can lead to an inflammatory state. Thus, the objective of this work was to analyze the influence of this inflammation on the behavior of obese animals. For this, male *Swiss* mice were kept under controlled feeding were divided into 2 groups; Group Cafeteria diet, which received high calorie foods and standard chow for rodent, while the control group received only standard rat chow. After 30 days, 2 hours before the behavioral tests, both groups were subdivided, so that half of the animals of each group received LPS by intraperitoneal injection (100 g/kg; i.p.) and the other half received saline injection (0.9% NaCl, 100g/kg; i.p.) (Groups: Cafeteria Diet + LPS and Cafeteria Diet + Saline; Normal Diet + LPS and Normal Diet + Saline). Afterwards, they were submitted to the Open Field Test and the Forced Swim Test and later euthanized for collection and weighing of the epididymal and retroperitoneal adipose tissue. There was an increase in weight, epididymal and retroperitoneal fat in mice treated with cafeteria diet compared to normal diet. LPS had a more pronounced effect in the cafeteria diet group, with a decrease in the number of entries in the periphery and in the center, in addition to the total number of entries and rearing, in the open field test. There was also an increase in time floating in the forced swim test. Therefore, the accumulation of body fat, by the ingestion of a hypercaloric diet, potentiates the inflammatory state caused by LPS, leading to an anxiogenic effect.

Keywords: Cafeteria diet; Obesity; Sick behavior.

Resumen

El consumo de una dieta hipercalórica conlleva un aumento de la obesidad, lo que puede derivar en un estado inflamatorio. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo era analizar la influencia de esta inflamación en el comportamiento de los animales obesos. Para ello, los animales se dividieron en 2 grupos; El grupo que recibió dieta de la cafetería y el grupo de control que recibió solo alimento comercial. Después de 30 días, ambos grupos se subdividieron, de modo que la mitad de los animales en cada grupo recibieron inyección intraperitoneal de LPS (100 g/kg; i.p.) y la otra mitad inyección de salina (0,9% de NaCl, 100 g/100 g/kg; i.p.) (Grupos: dieta de cafetería+LPS; dieta de cafetería+Salina; dieta normal+LPS; dieta normal+Salina). Posteriormente, fueron sometidos al Test de Campo Abierto y al Test de Nado Forzado y sacrificados para la colecta y pesaje del tejido adiposo epididimario y retroperitoneal. Hubo un aumento de peso, epidídimo y grasa retroperitoneal en los ratones tratados con dieta de cafetería. LPS tuvo un efecto más pronunciado en el grupo de dieta de cafetería, con una disminución en el número de entradas en la periferia, en el centro y del número total de entradas y *rearings*, en la prueba de campo abierto. También hubo un aumento en el tiempo de flotación en la prueba de nado forzado. Por tanto, la acumulación de grasa corporal, por la ingestión de una dieta hipercalórica, potencia el estado inflamatorio provocado por el LPS, dando lugar a un efecto ansiogénico.

Palabras clave: Dieta de cafetería; Obesidad; Comportamiento enfermo.

1. Introdução

A obesidade é uma doença crônica considerada como um dos principais problemas de saúde pública e continua sendo uma questão de grande preocupação. Enfrentamos o surgimento da obesidade como um fenômeno mundial, e os fatores implicados em sua ocorrência têm sido a oferta de alimentos industrializados e a pronta disponibilidade de alimentos ricos em gordura para consumo em casa e fora de casa, desde os primeiros anos de vida, juntamente com mudanças nos padrões de atividade física no trabalho e lazer (Correa et al., 2020).

Essa mudança na alimentação inclui um grande aumento no consumo de gordura e açúcar adicionado à dieta, além de um aumento acentuado de produtos de origem animal em contraste com uma queda na ingestão total de cereais e fibras (Popkin, 2001, Correa et al, 2020). Nesse contexto, a obesidade está associada a vários fatores de risco para doenças cardíacas e outras doenças crônicas, incluindo diabetes tipo II e câncer (Lashinger et al., 2014). Observou-se que uma das principais fontes de mediadores inflamatórios é o tecido adiposo que tradicionalmente era considerado o tecido de armazenamento passivo de triacilgliceróis e de liberação de ácidos graxos livres. Atualmente, o tecido adiposo é reconhecido como um órgão endócrino ativo, sendo fonte de um grande número de citocinas e mediadores bioativos, geralmente referidos como adipocinas (Lashinger et al., 2014).

A inflamação do tecido adiposo é caracterizada por um infiltrado linfocitário difuso que inclui macrófagos, células T e outros subconjuntos de linfócitos (Kintscher et al., 2008). Dentro desse infiltrado diversificado, os macrófagos do tecido adiposo estão aumentados em número e predispostos a um fenótipo inflamatório na obesidade em animais e humanos, sendo fonte dominante de muitas citocinas inflamatórias, cuja expressão é alterada na obesidade, incluindo níveis teciduais elevados de TNF- α , IL-6, IL-1 e CCL-2 (De Jesus Pinto, 2014; Lacerda et al., 2016).

A obesidade também está associada a alterações nos níveis de adipocinas no tecido adiposo, incluindo leptina, adiponectina, resistina e varfarina, que compartilham diversas funções imunorreguladoras, cujo efeito é um estado crônico de baixo grau de inflamação aumentada no tecido adiposo (O'rouke, 2009; De Jesus Pinto, 2014). Comportamento doentio é um termo que se refere a sintomas tipo-depressivos prolongados e mudanças comportamentais as quais incluem anedonia, fadiga, letargia, depressão, sonolência e anorexia. Estudos relatam que esse estado é desencadeado pela ativação do sistema imune inato periférico, sendo caracterizada pela redução da atividade locomotora e dos comportamentos exploratórios (Veloso et al, 2010; Paiva et al, 2010).

Conhecendo a relação entre obesidade e tecido adiposo como fonte de um grande número de citocinas, mediadores bioativos e desenvolvimento de condição inflamatória, o objetivo do estudo foi investigar a influência da obesidade induzida pela dieta de cafeteria em camundongos com comportamento doentio induzido por LPS.

2. Metodologia

2.1 Animais

Camundongos Swiss machos adultos (22-25 g) foram obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Alfenas. Os animais foram alojados sob condições controladas de luz e temperatura (ciclo claro-escuro de 12:12 h; luzes acesas às 06:00; temperatura de 23 ± 1 °C) com acesso à água e comida *ad libitum*. Os animais foram mantidos em habituação por pelo menos 1 semana antes do início dos experimentos. Os estudos comportamentais foram realizados em uma sala silenciosa entre 09:00 e 11:00 para evitar variação circadiana. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Alfenas (0178/2008).

2.2 Grupos experimentais

Os animais foram aleatoriamente divididos em grupos controle (Dieta normal ou DN, n = 16) ou dieta de cafeteria (DC, n = 16). Os camundongos do grupo controle receberam ração padrão *ad libitum*, enquanto os camundongos do grupo de dieta de cafeteria receberam uma dieta contendo biscoitos com recheio de chocolate, queijo, bacon, chocolate, salgadinhos de batata (83%) e ração padrão para roedor (17%). Os animais tiveram seu peso aferido semanalmente. Após 30 dias, metade dos animais do controle recebeu LPS (100 g/kg; i.p.) e a outra metade salina (0.9% NaCl, 100g/Kg; i.p.). A metade dos animais do grupo de dieta de cafeteria também recebeu LPS (100 g/kg; i.p.) e a outra metade salina (0.9% NaCl, 100g/Kg; i.p.). Assim obteve-se 4 grupos: DN + LPS; DN + salina; DC + salina; DC + LPS (n=8 cada grupo).

2.3 Teste de Campo Aberto

A atividade locomotora foi quantificada por 5 minutos em uma arena de campo aberto, composta por acrílico branco de 60×60 cm de diâmetro com piso dividido em 16 quadrantes. Estudos anteriores indicaram que este período de tempo foi suficiente para produzir diferenças entre os grupos de tratamento. Quatro quadrantes foram definidos como o centro e os 12 ao longo das paredes foram considerados a periferia. Cada camundongo foi gentilmente colocado no centro exato do aparato. A atividade foi pontuada como um cruzamento de linha quando um camundongo retirou todas as quatro patas de um quadrante e entrou em outro. Os cruzamentos de linhas entre os quatro quadrantes centrais ou entre os 12 quadrantes periféricos do campo aberto foram contados separadamente (Paiva et al., 2010).

2.4 Teste de Nado Forçado

Este teste foi realizado de acordo com o método desenvolvido por Porsolt et al. (1997). Os camundongos (n=8 por grupo) foram colocados em um cilindro de vidro vertical (26 cm de altura, 12 cm de diâmetro) preenchido com água a 25°C até uma profundidade de 16 cm. A profundidade da água foi escolhida para garantir que os animais nadassem ou flutuassem sem que seus membros posteriores ou cauda tocassem o fundo. Cada camundongo foi colocado no cilindro por 6 minutos, e a duração da flutuação (ou seja, o tempo durante o qual os camundongos fizeram apenas os menores movimentos necessários para manter a cabeça acima da água) foi contabilizada (Porsolt et al., 1977; Paiva et al., 2010).

2.5 Peso corporal

O peso dos animais foi aferido semanalmente em balança digital.

2.6 Peso do tecido adiposo

Ao final do experimento os animais foram eutanasiados por inalação com halotano. Em seguida, foi realizada uma incisão abdominal para retirada e pesagem do tecido adiposo epididimal (Silva et al., 2005), e retroperitoneal (Bueno et al., 2005).

2.7 Análise estatística

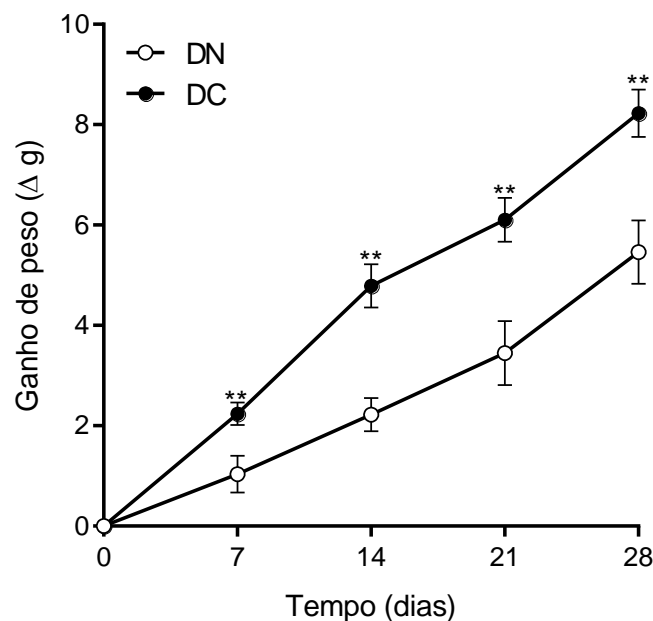
Os dados obtidos foram analisados no programa GraphPad Versão 8.0 e expressos como média±S.E.M. Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram calculadas pela aplicação de uma análise de variância (ANOVA) de uma via seguida do teste de Newman-Keuls. Também foi utilizado a ANOVA de duas vias para comparações com mais de duas variáveis dependentes. O nível de significância usado foi de 5% ($p < 0,05$).

3. Resultados

3.1 Ganho de peso

Observou-se efeitos significativos da dieta ao longo dos dias no ganho de peso, mas não houve interação entre os dois fatores no ganho de peso (fator dieta: $F_{1,117} = 19,47$, $p < 0,001$; fator dia: $F_{4,117} = 40,74$, $p < 0,001$; interação dieta x dia: $F_{4,117} = 1,43$, $p = 0,28$; Fig. 1).

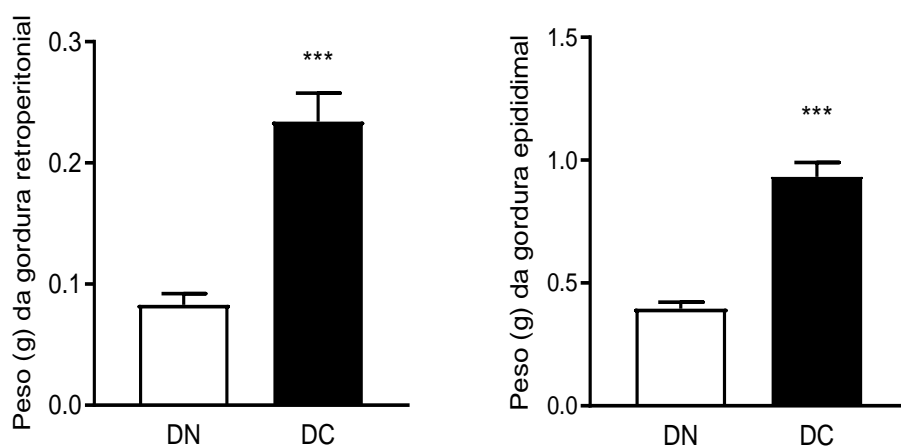
Figura 1: Efeito da ingestão de dieta normal ou dieta de cafeteria em relação ao ganho de peso dos animais. Os animais foram alimentados durante 30 dias com dieta de cafeteria ou normal e os respectivos pesos aferidos semanalmente. ** $p < 0,01$ quando comparado ao controle (animais alimentados com dieta normal). DN= Dieta normal. DC= dieta de cafeteria.



Fonte: Autores.

Observe o que o grupo tratado com dieta de cafeteria apresentam maior peso corporal já na primeira semana após o início da dieta em relação aos animais controle e essa diferença permanece aumentada durante todo período do experimento. Além do ganho de peso, pode-se observar maior quantidade de gordura retroperitoneal (à esquerda) e epididimal (à direita) nos animais da dieta de cafeteria quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$; Fig. 2).

Figura 2: Efeito da ingestão da dieta de cafeteria em relação às quantidades de gordura retroperitoneal (gráfico à esq.) e epididimal (gráfico à dir.) respectivamente. *** $p < 0,001$ quando comparado ao controle (animais alimentados com dieta normal). DN= Dieta normal. DC= dieta de cafeteria.



Fonte: Autores.

3.2 Atividade no teste de Campo Aberto

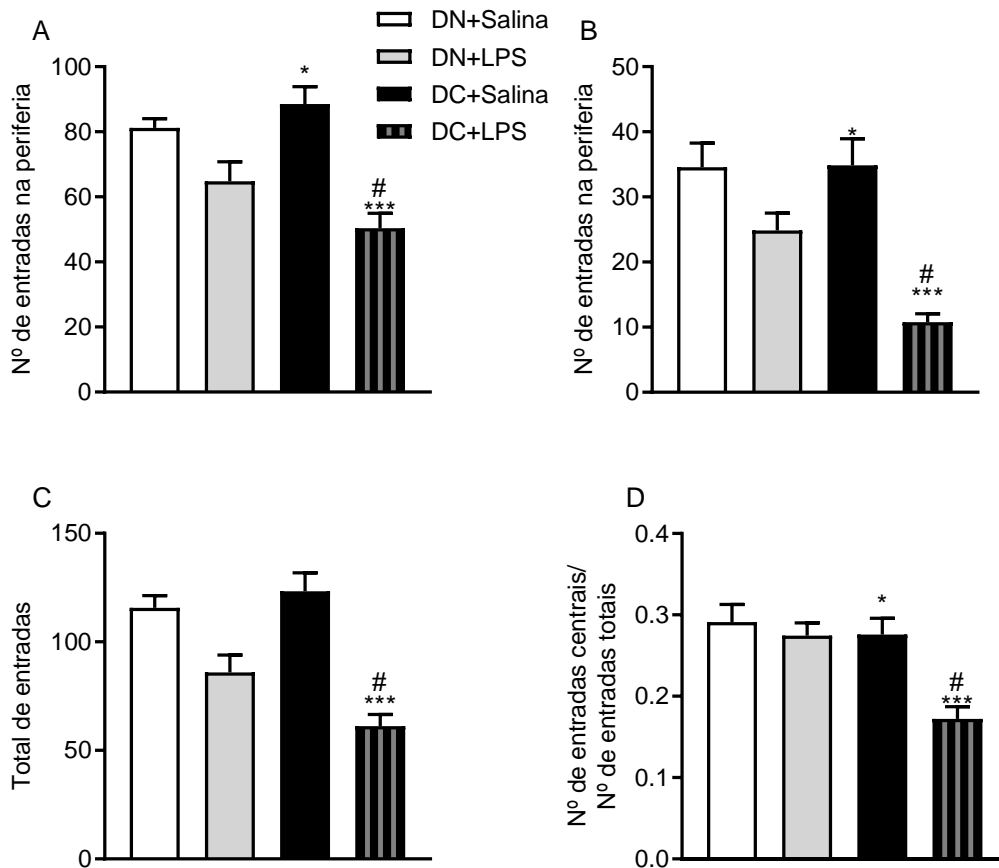
No teste de campo aberto foram observados efeito do LPS na diminuição das entradas na periferia, com interação entre os dois fatores na diminuição das entradas na periferia (fator dieta: $F_{1,44} = 0,28$, $p = 0,59$; fator LPS: $F_{1,44} = 32,58$, $p < 0,0001$; interação dieta X LPS: $F_{1,44} = 4,04$, $p = 0,0505$; Fig. 3A).

No grupo de LPS e dieta de cafeteria também observou-se diminuição de entradas no centro, com interação entre os dois fatores na diminuição de entradas no centro (fator dieta: $F_{1,44} = 4,10$, $p = 0,0489$; fator LPS: $F_{1,44} = 36,54$, $p < 0,0001$; interação dieta X LPS: $F_{1,44} = 4,50$, $p = 0,0394$; Fig. 3B).

Observou-se ainda diminuição das entradas totais no tratamento LPS, com interação entre os dois fatores na diminuição das entradas totais (fator dieta: $F_{1,44} = 1,50$, $p = 0,22$; fator LPS: $F_{1,44} = 43,21$, $p < 0,0001$; dieta X interação LPS: $F_{1,44} = 5,34$, $p = 0,0255$; Fig. 3C).

O tratamento com dieta de cafeteria e LPS também diminuiu o número de entradas no centro/número de entradas totais, com interação entre os dois fatores na diminuição do número de entradas no centro/número de entradas totais (fator dieta: $F_{1,44} = 10,35$, $p = 0,0024$; fator LPS: $F_{1,44} = 10,86$, $p = 0,0019$; interação dieta X LPS: $F_{1,44} = 7,00$, $p = 0,0113$; Fig. 3D).

Figura 3: Em A-D: Número de entradas na periferia (A), número de entradas no centro (B) número total de entradas (C), relação entre número de entradas no centro e número total de entradas (D). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ quando comparado ao controle (animais alimentados com dieta normal e tratados com salina); # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$ quando comparado ao grupo DN+LPS (animais alimentados com dieta normal e tratados com LPS). DN = dieta normal e DC = dieta de cafeteria.

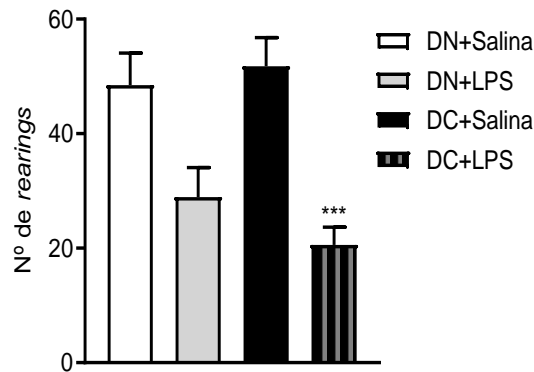


Fonte: Autores.

Como esperado, o LPS induziu comportamento tipo ansioso nos animais em relação aos seus controles tratados com salina. Note, porém, que no grupo tratado com dieta de cafeteria e LPS (barra mista preta e cinza) esse efeito do LPS foi acentuado.

A diminuição dos rearings foi observada apenas no tratamento LPS, sem interação entre os dois fatores (fator dieta: $F_{1,44} = 0,29$, $p = 0,59$; fator LPS: $F_{1,44} = 29,35$, $p < 0,0001$; interação dieta X LPS: $F_{1,44} = 1,54$, $p = 0,2207$; Fig. 4).

Figura 4: *Rearings* realizados durante teste de campo aberto. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ quando comparado ao controle (DN+Salina). DN= Dieta normal. DC= dieta de cafeteria.



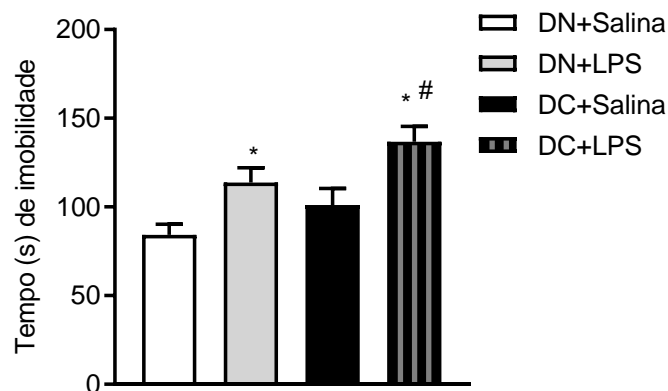
Fonte: Autores.

Dessa forma, podemos observar nos resultados mostrados que a atividade exploratória, avaliada pelo número de *rearings* no teste de campo aberto, foi reduzida pelo LPS de maneira similar entre os grupos DN e DC, não havendo nenhum efeito da dieta de cafeteria neste comportamento.

3.3 Atividade no teste de Nado Forçado

Aumento do tempo de imobilidade foi observado no tratamento com dieta de cafeteria e LPS (Grupo DC+LPS), mas não houve interação entre os dois fatores no aumento do tempo de imobilidade (fator dieta: $F_{1,43} = 5,97$, $p = 0,018$; fator LPS: $F_{1,43} = 15,86$, $p = 0,0003$; interação dieta X LPS: $F_{1,43} = 0,14$, $p = 0,7043$; Fig. 5). Os animais tratados com DN + LPS e DC + LPS apresentaram maior tempo de imobilidade ($p < 0,05$; Fig. 05) quando comparados aos seus respectivos controles. Os animais do grupo DC + LPS apresentaram tempo de imobilidade maior comparado ao grupo DN + LPS ($p < 0,05$; Fig. 5).

Figura 5: Tempo de imobilidade durante teste de nado forçado. * $P < 0,05$ quando comparado ao controle (DN+Salina); # $p < 0,05$ quando comparado ao grupo DN+LPS. DN= Dieta normal. DC= dieta de cafeteria.



Fonte: Autores.

Portanto, como esperado o LPS induziu o comportamento tipo depressivo nos grupos de animais tratados tanto com dieta normal como com dieta de cafeteria. É interessante notar que, assim como no teste anterior, no animais tratados com dieta de cafeteria (barra mista preta e cinza) esse efeito foi ainda mais acentuado.

4. Discussão

Os resultados mostram que os animais alimentados com dieta de cafeteria apresentaram maior peso corporal e aumento da gordura retroperitoneal e epididimal. Quando esses animais foram tratados com LSP, apresentaram redução da locomoção no teste de campo aberto e aumento do tempo de imobilidade no teste do nado forçado.

A dieta de cafeteria administrada aos camundongos no presente estudo promoveu o desenvolvimento da obesidade, caracterizada pelo aumento de peso corporal e tecido adiposo, assim como no estudo desenvolvido por Moraes Mewels e colaboradores (2019). Trata-se de uma alimentação característica do estilo ocidental, particularmente rica em gordura e carboidratos que normalmente leva à hiperfagia e ganho de peso e é amplamente empregada para induzir a obesidade experimental. Portanto, esse modelo se assemelha à obesidade humana, na qual dietas com alto valor lipídico e sobrecarga de carboidratos são o fator causador do desenvolvimento da obesidade (Scoaris et al., 2010; Maeda Junior et al., 2018; Morais Mewes et al., 2019). O peso do tecido adiposo também é um indicador de obesidade. Como citado acima, no presente estudo, a dieta de cafeteria levou ao aumento do peso do tecido adiposo epididimal e retroperitoneal, assim como no estudo desenvolvido por Morais Mewels e colaboradores (2019). Esse aumento está diretamente relacionado à celularidade tecidual, pois uma dieta rica em carboidratos e lipídios promove aumento do tamanho celular e do número de adipócitos (Scoaris et al., 2010, Morais Mewes et al., 2019).

Sabe-se que os adipócitos, além da função de armazenamento de energia na forma de triglicerídeos, tem importantes funções endócrinas, produzindo diversos hormônios e moléculas sinalizadoras (Lashinger et al., 2014). Portanto, esse aumento do tecido adiposo pode estar diretamente associado ao desenvolvimento de inflamação no organismo com base em mediadores como citocinas, adipocitocinas e seus produtos presentes no tecido adiposo (Bassols et al., 2010; Lashinger et al., 2014; Lacerda; Malheiros; Abreu, 2016).

No presente estudo, a administração de LPS aumentou o tempo de flutuação no teste de nado forçado e diminuiu a atividade locomotora no teste de campo aberto. Esses efeitos são típicos de tratamentos que induzem comportamentos tipo depressivos. Além disso, o LPS é mais amplamente usado para induzir o comportamento doentio, uma vez que induz inflamação (Paiva et al., 2010; Veloso et al., 2010).

O campo aberto é um teste que utiliza a tendência dos roedores em explorar novos ambientes e, portanto, é utilizado como uma medida de locomoção (Lamprea et al., 2008). Presume-se que um ambiente estranho, não familiar, cause sintomas semelhantes ao de ansiedade no animal, bem como redução de entradas no centro do campo, optando por ficar em áreas mais afastadas e que indiquem maior segurança (Lamprea et al., 2008). A diminuição das entradas na periferia e no centro, além da diminuição das entradas totais apresentadas pelos animais alimentados com dieta de cafeteria e tratados com LPS indicam que esses animais apresentaram atividade exploratória diminuída e presença de atividade ansiogênica. Estes dados corroboram estudos anteriores que também observaram uma redução da locomoção de animais tratados com dieta de cafeteria (Cigarroa et al., 2016).

O mesmo ocorre quando quando o grupo DC+LPS foi submetido ao teste do nado forçado, apresentando maior imobilidade. Acredita-se que o aumento do tempo de imobilidade (tempo gasto flutuando) é devido à desistência de tentativa de fuga, vista como perda de esperança ou redução da motivação do animal, características do estado tipo depressivo (Cryan et al., 2005; Thyerry et al., 1984; Petit-Demouliere et al., 2005; Scopinho et al., 2010).

Em nossos estudos o comportamento doentio induzido pelo LPS é acentuado pela dieta de cafeteria, provavelmente pela presença de grande quantidade de tecido adiposo. Os mecanismos subjacentes aos comportamentos doentio não foram totalmente elucidados, mas foi sugerido que as citocinas estejam envolvidas, tais como, a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas pró inflamatórias as quais podem ser secretados em resposta a infecções e endotoxemia (Paiva et al., 2010).

Portanto, sugerimos que a dieta cafeteria foi capaz de acentuar o comportamento tipo doentio induzido pelo LPS nos animais devido ao seu efeito no aumento do tecido adiposo corporal, levando ao aumento da liberação de componentes pró-inflamatórios. Como já havia um comportamento de doença gerado pelo LPS, o processo inflamatório gerado pela grande quantidade de tecido adiposo presente nos animais tratados com dieta de cafeteria pode ter sido suficiente para intensificar o comportamento doentio.

5. Conclusão

Em conclusão, nossos resultados demonstram que a dieta cafeteria acentuou o comportamento doentio induzido pelo LPS. Esse efeito pode estar relacionado à inflamação causada pela quantidade excessiva de tecido adiposo gerado pela dieta de cafeteria. Experimentos futuros com o objetivo de investigar os mediadores inflamatórios centrais que possam estar envolvidos com a acentuação do comportamento doentio nos animais obesos trarão luz para a elucidação das vias e mecanismos envolvidos nesse efeito e contribuirão para a elaboração de futuras abordagens terapêuticas.

Referências

- Bassols, J. et al. (2010). Light is associated with hypertriglyceridemia in obese subjects and increased cytokine secretion from cultured human adipocytes. *International Journal of Obesity*, 34, 146–156. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.199>
- Bueno, A. A. et al. (2005). Lipid Metabolism of Monosodium Glutamate Obese Rats after Partial Removal of Adipose Tissue. *Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic, Res.* 54, 57-65. doi: 10.33549/physiolres.930527
- Cigarroa, I., Lalanza, J. F., Caimari, A., Del Bas, J. M., Capdevila, L., Arola, L., & Escorihuela, R. M. (2016). Treadmill Intervention Attenuates the Cafeteria Diet-Induced Impairment of Stress-Coping Strategies in Young Adult Female Rats. *PLoS One*, 11 (4), e0153687. DOI: 10.1371/journal.pone.0153687
- Corrêa, V. P., Paiva, K. M., Besen, E., Silveira, D. S., Gonzáles, A. I., Moreira, E., ... & Haas, P. (2020). O impacto da obesidade infantil no Brasil: revisão sistemática. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 14(85), 177-183.
- Cryan, J. F., Mombereau, C., Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 571–625. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.009
- De Jesus Pinto, W. (2014). A função endócrina do tecido adiposo. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 16(3), 111-120.
- Kintscher, U., Hartge, M., Hess, K., Foryst-Ludwig, A., Clemenz, M., Wabitsch, M., ... & Marx, N. (2008). T-lymphocyte Infiltration in Visceral Adipose Tissue. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28 (7), 1304-1310. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.165100>
- Lacerda, M. S., Malheiros, G. C., & de Abreu, A. D. O. W. (2016). Tecido adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, 11(2), 25-31.
- Lamprea, M. L. et al. (2008). Thigmotactic responses in an open-field. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41, 135-140. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2008000200010>
- Lashinger, L. M., Ford, N. A. e Hursting, S. D. (2014). Interacting Inflammatory and Growth Factor Signals Underlie the Obesity-Cancer Link. *The Journal of Nutrition*, 144 (2), 109-113. <https://doi.org/10.3945/jn.113.178533>
- Maeda Júnior, A. S., Constantin, J., Utsunomiya, K. S., Gilgioni, E. H., Gasparin, F. R. S., Carreño, F. O., & Constantin, R. P. (2018). Cafeteria Diet Feeding in Young Rats Leads to Hepatic Steatosis and Increased Gluconeogenesis under Fatty Acids and Glucagon Influence. *Nutrients*, 10 (11), 1571. <https://doi.org/10.3390/nu10111571>
- Morais Mewes, J., Rodrigues Silva Gasparin, F., Yoshida, T., Amâncio Daniel da Silva, M., Raquel Marçal Natali, M., Francisco Veiga Bizerra, P., ... & Polimeni Constantin, R. (2019). The Role of Mitochondria in Sex-Dependent Differences in Hepatic Steatosis and Oxidative Stress in Response to Cafeteria Diet-Induced Obesity in Mice. *Nutrients*, 11 (7), 1618. <https://doi.org/10.3390/nu11071618>
- O'Rourke R. W. (2009). Molecular mechanisms of obesity and diabetes: at the intersection of weight regulation, inflammation, and glucose homeostasis. *World Journal Surgery*, 33 (10) 2007-2013. DOI: 10.1007/s00268-009-0067-6

- Paiva, V. N. (2010). Prostaglandins mediate depressive-like behavior induced by endotoxin in mice. *Behavioural Brain Research*, 215(1), 146-51. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.07.015
- Petit-Demouliere, B.; Chenu, F.; Bourin, M. (2005). Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 177, 245–255. DOI: 10.1007/s00213-004-2048-7
- Popkin, B. M. (2001). The nutrition transition and obesity in the developing world. *The Journal of Nutrition*, 131 (3), 871S-873S. DOI: 10.1093/jn/131.3.871S
- Porsolt, R. D.; Bertin, A.; Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn*; 229, 327-36.
- Scoaris, C. R. et al. (2010). Effects of cafeteria diet on the jejunum in sedentary and physically trained rats. *Nutrition*, 26, 312-320. DOI: 10.1016/j.nut.2009.04.012
- Scopinho, A. A. et al. (2010). Acute reversible inactivation of the ventral medial prefrontal cortex induces antidepressant-like effects in rats. *Behavioural Brain Research*, 214, 437–442. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.06.018
- Silva, A. P. et al. (2005). Ácidos graxos plasmáticos, metabolismo lipídico e lipoproteínas de ratos alimentados com óleo de palma e óleo de soja parcialmente hidrogenado. *Rev. Nutrição*, 18 (2), 229-237. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732005000200007>
- Thierry, B. et al. (1984). Searching-waiting strategy: a candidate for an evolutionary model of depression? *Behav. Neural Biol.*, 41, 180-189. DOI: 10.1016/s0163-1047(84)90555-7
- Veloso, C. C. (2010). *Pyrostegia venusta* attenuate the sickness behavior induced by lipopolysaccharide in mice. *Journal of Ethnopharmacol*, 132(1):355-8. DOI: 10.1016/j.jep.2010.07.053