



UFOP
Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO – UFOP
ESCOLA DE NUTRIÇÃO



Amanda Kelly de Lima Andrade

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS, METABÓLICAS E DO DANO
OXIDATIVO CEREBRAL EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A DIETAS RICAS
EM GORDURA SATURADA E SACAROSE**

OURO PRETO

2024

Amanda Kelly de Lima Andrade

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS, METABÓLICAS E DO DANO
OXIDATIVO CEREBRAL EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A DIETAS RICAS
EM GORDURA SATURADA E SACAROSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Nutrição da Universidade Federal de
Ouro Preto como requisito para a formação
superior em Nutrição.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a Daniela Caldeira Costa
Calsavara

Coorientadora: Natália Pereira da Silva Araújo

OURO PRETO

2024



FOLHA DE APROVAÇÃO

Amanda Kelly de Lima Andrade

Avaliação das alterações cognitivas, metabólicas e do dano oxidativo cerebral em camundongos submetidos a dietas ricas em gordura saturada e sacarose.

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de nutricionista.

Aprovada em 20 de setembro de 2024.

Membros da banca

Dra Daniela Caldeira Costa Calsavara - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
Drª. Natália Pereira da Silva Araújo - Coorientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra Ana Carolina Silveira Rabelo - (Universidade Federal de Alfenas)
Msc. Pedro Alves Machado Júnior - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Daniela Caldeira Costa Calsavara, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 26/03/2025



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Caldeira Costa Calsavara, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 26/03/2025, às 10:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0883546** e o código CRC **B72D0507**.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, que sempre trabalhou incansavelmente para nos proporcionar melhores oportunidades e que sempre acreditou no meu potencial para realizar meus próprios sonhos. Mãe, sem você nada disso seria possível.

Obrigada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter colocado a Nutrição no meu caminho. Essa profissão nunca foi uma opção, mas apareceu para mim em um momento de intensa frustração. Estudar a nutrição, antes mesmo da faculdade, me permitiu sonhar e me reconectar com meus desejos mais profundos de trazer saúde e qualidade de vida para as pessoas. O que, para alguns, pode parecer apenas uma formação, para mim é a concretização de um sonho que começou no ensino médio e me trouxe, 10 anos depois, mais realizações do que eu poderia imaginar. Foram muitos nós nessa jornada para a graduação, muitas lágrimas, descrença, mas não poderia ser mais grata por cada um deles. Percebo um ciclo que se encerra, que traz novas possibilidades e novos desafios, mas nada me faz mais feliz do que poder me tornar uma profissional que acredita integralmente naquilo que faz. Nada combina tão bem comigo, hoje, do que me tornar nutricionista.

Agradeço ao meu companheiro, Leandro, que tem sido meu apoio durante toda essa caminhada e que me dá todo o suporte necessário para que esse nosso sonho se realize. Você segurou minha mão, me deu colo, sonhou comigo antes e durante toda essa caminhada, e espero colher bons frutos de todo esse esforço ao seu lado. Nada disso faria sentido sem você! Te amo e muito obrigada!

Agradeço aos meus pais, Socorro e Marcos, e irmãos Bárbara e Marcus que torcem e celebram minhas conquistas. As minhas amigas, grandes presentes que Ouro Preto me proporcionou. Carol, Maria Fernanda, Haluana, Brenda, Thalita, Yasmin, Maria Luiza e Camila, vocês marcaram meu caminho, me ensinaram e tornaram essa caminhada mais leve e feliz. Às minhas amigas Gabriella, Bruna, Ana Carolina, Fernanda e Ana que me apoiam desde a adolescência e que são minhas referências de amizade e companheirismo. A todas vocês, minha eterna gratidão por dividirem essa conquista comigo!

E meu mais profundo agradecimento às minhas mentoras dessa jornada, Daniela Caldeira, Nathalia Araújo e Ana Carolina Rabelo. Obrigada por me guiarem nesse caminho, sou grata por todo aprendizado e cada desafio que passamos ao longo desses anos e espero poder honrar a dedicação de vocês para com a minha formação. Agradeço também aos integrantes do LBM, Renata Rebeca, Maria Laura, Allan Gonçalves, Júlio César e do LAFEX, Pedro Alves e Ana Beatriz por toda colaboração com as etapas desse projeto. Agradeço também às minhas companheiras de iniciação científica Lucimar, Sara e Geovanna por dividirem essa experiência comigo e, por fim, desejo a todos, sucesso!

“O segredo de qualquer conquista é a coisa mais simples do mundo:

saber o que fazer com ela.”

(Autor desconhecido)

RESUMO

O consumo de dietas ricas em açúcares simples e gorduras saturadas, associado à baixa ingestão de alimentos in natura, fibras e antioxidantes, é comum em países ocidentais e tem causado consequências negativas para a saúde pública. Na forma de ultraprocessados, esses produtos são calóricos e pobres em valor nutricional, constituindo uma parcela significativa da ingestão calórica e estando correlacionados com altos índices de sobrepeso na população brasileira. Estudos indicam uma conexão entre o consumo de dietas ricas em açúcar (*high sugar*) e gordura (*high fat*) e o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), alterações neurocognitivas e aumento do estresse oxidativo. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho cognitivo, as alterações metabólicas séricas e o estresse oxidativo cerebral em camundongos C57BL/6 submetidos a dietas ricas em sacarose ou gordura saturada por 8 semanas. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFOP) (Nº Protocolo 9100220322). Para caracterizar tais alterações, foram realizadas as avaliações do consumo alimentar, as dosagens dos marcadores glicometabólicos séricos (glicose, insulina, colesterol total, triglicerídeos), de dano oxidativo cerebral (TBARS e proteína carbonilada), de neuroinflamação (IL-6, TNF- α e IL-10) e os testes neurocognitivos (Labirinto em Y e Teste de reconhecimento de novo objeto). Os resultados demonstraram um aumento significativo da glicemia (C vs HS: $p = 0,0013$), dos níveis de TBARS (C vs HS: $p = 0,0157$) e das citocinas inflamatórias TNF- α (C vs HS: $p < 0,001$) e IL-6 (C vs HS: $p = 0,0250$) no cérebro dos animais alimentados com a dieta *high sugar*. Além disso, houve um comprometimento significativo no desempenho cognitivo, evidenciado por uma piora na memória dos animais alimentados com dieta rica em açúcar por 8 semanas, conforme demonstrado no Teste de Reconhecimento de Novo Objeto (C vs HS: $p = 0,0063$) e no Labirinto em Y (C vs HS: $p = 0,0349$). Em relação à dieta rica em gordura saturada foi evidenciado um aumento nos níveis de TBARS (C vs HF: $p = 0,0005$) e da citocina TNF (C vs HF: $p < 0,001$), sem alterações cognitivas evidentes em 8 semanas. Pode-se concluir que a dieta rica em sacarose induz uma piora no desempenho cognitivo dos animais e provoca alterações imunometabólicas de forma mais evidente e precoce em comparação à dieta rica em gordura saturada. No entanto, para confirmar essa hipótese, mais experimentos são necessários.

Palavras-chave: dieta rica em sacarose; dieta rica em gordura saturada; dieta *high sugar*; dieta *high fat*; doenças crônicas não transmissíveis.

ABSTRACT

The consumption of diets rich in simple sugars and saturated fats, associated with low intake of natural foods, fibers and antioxidants, is common in Western countries and has had negative consequences for public health. In the form of ultra-processed foods, these products are caloric and poor in nutritional value, constituting a significant portion of caloric intake and being correlated with high rates of overweight in the Brazilian population. Studies indicate a connection between the consumption of diets rich in sugar (*high sugar*) and fat (*high fat*) and the emergence of chronic non-communicable diseases (NCD), neurocognitive alterations and increased oxidative stress. Thus, the objective of this study was to evaluate the cognitive performance, serum metabolic alterations and brain oxidative stress in C57BL/6 mice subjected to diets rich in sucrose or saturated fat for 8 weeks. All experimental procedures were approved by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA/UFOP) (Protocol No. 9100220322). To characterize such changes, food consumption was assessed, serum glycometabolite markers (glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides), brain oxidative damage (TBARS and carbonyl protein), neuroinflammation (IL-6, TNF- α and IL-10) were measured, and neurocognitive tests (Y-maze and novel object recognition test) were performed. The results demonstrated a significant increase in blood glucose (C vs HS: $p = 0.0013$), TBARS levels (C vs HS: $p = 0.0157$) and inflammatory cytokines TNF- α (C vs HS: $p < 0.001$) and IL-6 (C vs HS: $p = 0.0250$) in the brain of animals fed the *high sugar* diet. Furthermore, there was a significant impairment in cognitive performance, evidenced by a worsening in the memory of animals fed a *high-sugar* diet for 8 weeks, as demonstrated in the Novel Object Recognition Test (C vs HS: $p = 0.0063$) and in the Y-Maze (C vs HS: $p = 0.0349$). Regarding the diet rich in saturated fat, an increase in the levels of TBARS (C vs HF: $p = 0.0005$) and the cytokine TNF (C vs HF: $p < 0.001$) was evidenced, with no evident cognitive changes in 8 weeks. It can be concluded that the diet rich in sucrose induces a worsening in the cognitive performance of animals and causes immunometabolic changes more evidently and earlier compared to the diet rich in saturated fat. However, to confirm this hypothesis, further experiments are needed.

Keywords: high-sucrose diet; high-saturated fat diet; high-sugar diet; high-fat diet, chronic non-communicable diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido aracdônico
ADP	Adenosina difosfato
AMP	Adenosina monofosfato
ATP	Adenosina trifosfato
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CAT	Catalase
ChREBP	Proteína de ligação ao elemento de resposta a carboidratos
DAMP	Padrão molecular associado ao dano
DCNT	Doença crônica não transmissível
DHA	Ácido docosaexaenoico
ER	Espécies reativas
ERN	Espécies reativas a nitrogênio
ERO	Espécie reativa ao oxigênio
GPX	Glutaciona peroxidase
GSH	Glutaciona
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina
IL-10	Interleucina 10
IL-1β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
iNOS	Óxido nítrico sintase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeos
MCP	Proteína quimiotática de monócitos
MDA	Malondialdeído
MUFA	Ácidos graxos monossaturados
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NF-κB	Fator nuclear kappa B
NPs	Neuroprostanos
PAMP	Padrão molecular associado a patógenos
PFK1	Fosfofrutoquinase 1

PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
PUFA	Ácidos graxos poli insaturados
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
SREBP1C	Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1c
TAG	Triacilgliceróis
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.
TLR	Receptor do tipo toll
TNF-α	Fator nuclear tumoral α
VET	Valor energético total
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	Epidemiologia	14
2.2	Metabolismo de Açúcares e Gorduras	15
2.3	Estresse Oxidativo e Sistema Antioxidante	19
2.4	Estresse Oxidativo Cerebral	23
2.5	Neuro inflamação e Alterações Cognitivas	23
3	OBJETIVOS	26
3.1	Objetivo Geral	26
3.2	Objetivos Específicos	26
4	METODOLOGIA	27
4.1	Animais e delineamento experimental:	27
4.2	Testes Neurocognitivos	28
4.2.1	Teste de Reconhecimento de Objetos	28
4.2.2	Teste Labirinto em Y	29
4.3	Avaliação do Consumo Alimentar	30
4.3.1	Ganho de Peso Total, Índice de Adiposidade, Coeficiente de eficiência alimentar (CEA), Coeficiente de Ganho de Peso por Consumo Calórico (CGPCC).	30
4.4	Dosagens Bioquímicas	30
4.4.1	Glicose, Triglicérides e Colesterol Total	30
4.4.2	Insulina	31
4.4.3	Ácido Tiobarbitúrico (TBARs)	32
4.4.4	Proteína Carbonilada	32
4.4.5	Grupamentos Sulfidrilas (SH)	33
4.5	Ensaio Imuno Enzimático: Marcadores Inflamatórios	33
4.6	Análise Estatística	34
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1	Avaliação e Efeitos do Consumo Alimentar: Ganho de Peso, Quantificação do Tecido Adiposo, Coeficiente de eficiência alimentar (CEA), Coeficiente de Ganho de Peso por Consumo Calórico (CGPCC).	35
5.2	Avaliação de alterações Metabólicas: Glicose, Insulina, Colesterol Total e Triglicerídeos	36
5.3	Avaliação de Estresse Oxidativo Cerebral	38
5.4	Avaliação de Marcadores Inflamatórios Cerebrais	40

5.5 Avaliação do Desempenho Cognitivo.....	42
6 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS.....	49

1 INTRODUÇÃO

A dieta ocidental é caracterizada pela predominância do consumo de alimentos ultraprocessados ricos em açúcares refinados, simples e gorduras saturadas, associado ao baixo consumo de alimentos in natura como frutas, vegetais, sementes, cereais integrais, castanhas, sementes, peixes e antioxidantes (MALESZA *et al.*, 2021). Pesquisas e inquéritos populacionais, realizados no Brasil, têm evidenciado os impactos desse estilo de vida na saúde da população, apontando uma proeminência de sobrepeso ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$) (ABESO, 2022) e uma participação significativa do consumo de alimentos ultraprocessados no valor energético (VET) diário (IBGE, 2017-2018).

A dieta ocidental possui potencializadores do consumo energético ao interagir com mecanismos regulatórios de fome e saciedade, além de ser composta por produtos ultraprocessados que estão amplamente distribuídos e que, adicionalmente, possuem um baixo custo (MELO; SANTOS; FERREIRA, 2019, HWALLA; JAAFAR, 2021, DREWNOWSKI, 2018). Todos esses aspectos contribuem com o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão, desnutrição, dislipidemia, osteoporose, osteopenia, câncer e também alterações da microbiota intestinal, como a disbiose, aumento na permeabilidade intestinal e translocação bacteriana (MALESZA *et al.*, 2021, CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023). O consumo de ácidos graxos saturados foi associado a um maior acúmulo de gordura corporal, aumento da produção de espécies reativas (ER's) e a ativação de vias inflamatórias. A instalação de um processo inflamatório de baixo grau precedente ao ganho de peso causa consequências como a resistência à insulina e o aumento de triacilgliceróis (TAG) intra-hepáticos (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023, MELO; SANTOS; FERREIRA, 2019). Já o consumo excessivo de açúcares de adição, que estão presentes, por exemplo, nas bebidas açucaradas, favorece o ganho de peso e o maior risco no desenvolvimento de obesidade, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, hipertensão e doenças cardiovasculares (WITEK; WYDRA; FILIP, 2022). Um dos desencadeantes do processo inflamatório crônico é a maior produção de ER's e o estresse oxidativo.

O estresse oxidativo é caracterizado como o desequilíbrio entre a concentração de oxidantes e de antioxidantes no organismo, no qual há um excesso de compostos pró oxidantes, principalmente, ER's (MUKWEVHO; FERREIRA; AYELESO, 2014). Produzidas, principalmente nas mitocôndrias, as espécies reativas de oxigênio (ERO's) têm sua produção aumentada quando há uma grande disponibilidade energética proveniente de dietas com perfil ocidental. O acúmulo de ER's pode levar à oxidação de moléculas, incluindo ácidos graxos das

membranas celulares, proteínas, enzimas e ácidos nucleicos presentes no DNA (TAN; NORHAIZAN, 2019). A interação de ER's com essas moléculas pode causar danos celulares e apoptose, além de inflamação e doenças degenerativas. A neutralização de ER's depende do sistema antioxidante, cuja função é impedir ou retardar a oxidação indesejada de biomoléculas importantes para o funcionamento celular (DEMIRCI-ÇEKIÇ *et al.*, 2022). O sistema nervoso central (SNC) é altamente dependente da atividade mitocondrial devido a sua alta demanda energética, além de ser rico em ácidos graxos poli insaturados com alta susceptibilidade à oxidação e a uma maior sensibilidade a processos inflamatórios, consequentemente, com maior risco de danos causados pelo estresse oxidativo (SAMODIEN *et al.*, 2019, TAN; NORHAIZAN, 2019, DEMIRCI-ÇEKIÇ *et al.*, 2022).

O hipocampo, uma estrutura cerebral crucial para a formação de memória e aprendizado, apresenta menor resistência às alterações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Essa vulnerabilidade é exacerbada pelo consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas e açúcares, resultando em prejuízos nas atividades dependentes dessa estrutura, como o aprendizado e a memória (MELO; SANTOS; FERREIRA, 2019, NOBLE; KANOSKI, 2016, ABBOTT *et al.*, 2016). Dessa forma, o padrão dietético pode impactar indiretamente a capacidade cognitiva, ressaltando a importância deste estudo como uma ferramenta para identificar possíveis diferenças no perfil metabólico sérico e cerebral entre o consumo de dietas com perfis calóricos similares, mas com mudanças qualitativas em sua composição - ricas em açúcares simples ou gorduras saturadas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia das Alterações Metabólicas Associadas à Dieta

A dieta moderna, denominada dieta ocidental é caracterizada pela predominância no consumo de alimentos ultraprocessados densamente energéticos. Esse padrão dietético é composto por alimentos ricos em açúcares refinados e simples, gorduras saturadas e gorduras poli-insaturadas – do tipo ômega 6 - e com um baixo consumo de alimentos in natura como frutas, vegetais, sementes, cereais, castanhas, sementes, peixes e antioxidantes (MALESZA *et al.*, 2021), esses ultraprocessados compõem mais da metade do consumo dietético americano (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.* 2023). A produção de alimentos ultraprocessados favoreceu uma grande perda nutricional de fibras, vitaminas e minerais que, anteriormente ao século XX, eram incomuns no cotidiano da população. Entretanto, com o avanço tecnológico e da agricultura, o preço desses produtos diminuiu e houve um aumento na sua disponibilidade, o que favoreceu um maior consumo calórico, superando o gasto energético (MALESZA *et al.*, 2021).

No Brasil, levantamentos como a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019 e o inquérito Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2020, evidenciaram a predominância do excesso de peso na população brasileira, sendo apontadas taxas de 60,3% e 55,4%, em cada pesquisa, respectivamente (ABESO, 2022). O VIGITEL de 2023, evidencia a ascensão dessa condição, ao demonstrar um aumento na porcentagem da população com excesso de peso, atingindo o valor de 61,4% da população adulta (VIGITEL BRASIL, 2023). Esse problema de saúde pública está associado ao aumento na ingestão de alimentos ultraprocessados, representado por cerca de 15 a 34% do consumo energético diário da população nos anos de 2008 e 2009 (ABESO, 2022). A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), referente aos anos de 2017 e 2018, corrobora com essa afirmação ao apontar um consumo energético diário de 19,7% proveniente do consumo de alimentos ultraprocessados no Brasil (IBGE, 2017-2018).

Como apontado anteriormente, o padrão alimentar da dieta ocidental, caracterizado por ser rico em gorduras saturadas e açúcares simples, tem sido cada vez mais prevalente na dieta brasileira. As gorduras saturadas são obtidas a partir de alimentos de origem animal como a manteiga, os laticínios e a carne. Já os açúcares são, em grande maioria, adicionados aos produtos ultraprocessados na forma de xaropes de milho e de glicose, o que confere a eles uma maior densidade energética, uma redução de seu valor nutricional, um maior prazo de validade, além da alta palatabilidade que favorece o seu consumo (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023).

Por ser rica em gorduras, a dieta ocidental contribui com um maior consumo alimentar independentemente do conteúdo calórico pois possui efeitos potencializadores do consumo energético ao ser associado a efeitos hedônicos cerebrais, ou seja, ao prazer (MELO; SANTOS; FERREIRA, 2019). O sistema hedônico, que também participa da regulação do consumo alimentar, tem potencial de superar o controle homeostático e promover um maior consumo alimentar, efeito potencializado pela grande disponibilidade de produtos ultraprocessados e seu baixo custo (HWALLA; JAAFAR, 2021) (DREWNOWSKI, 2018).

Como consequência desse padrão alimentar estão associados o aumento no desenvolvimento de DCNT's (MALESZA *et al.*, 2021). Ademais, a dieta ocidental impacta na composição da microbiota intestinal, diminuindo a diversidade bacteriana e aumentando o crescimento de Proteobactérias – filo com atividades pró inflamatórias. Esse desequilíbrio promovido pelo excesso de gorduras e açúcares e um baixo teor de fibras, desencadeia um quadro de disbiose intestinal – desequilíbrio entre bactérias comensais e patogênicas – e que potencializa o processo inflamatório do organismo por meio da permeabilidade intestinal e translocação de endotoxinas bacterianas como os lipopolissacarídeos (LPS). Essas consequências se devem à evolução da agricultura e da tecnologia aplicada ao processamento de alimentos, que se deu de forma tão acelerada, que impossibilitou a evolução genética concomitante às alterações nos padrões alimentares (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023).

2.2 Metabolismo de Açúcares e Gorduras

Os lipídios são um grupo heterogêneo de compostos orgânicos que desempenham uma ampla variedade de funções biológicas essenciais. Os ácidos graxos são os componentes estruturais básicos dos lipídios. Eles consistem em uma longa cadeia de hidrocarboneto, tendo um grupo carboxila (-COOH) em uma das extremidades e um grupo metila (-CH₃) na outra extremidade. Dependendo da presença ou ausência de ligações duplas em sua cadeia carbônica, os ácidos graxos podem ser classificados como saturados (sem ligações duplas) ou insaturados (com uma ou mais ligações duplas) (BERG *et al.* 2021). Os ácidos graxos insaturados podem ser divididos em poli-insaturados (PUFA's) ou monoinsaturados (MUFA's) de acordo com o número de ligações duplas em sua cadeia carbônica. Os principais representantes dos PUFA's são o ácido linoleico (Ômega 6) e o ácido alfa linolênico (Ômega 3). Esses ácidos graxos são considerados essenciais, pois o organismo não consegue produzi-los, e são fundamentais para a formação das membranas celulares. Eles são encontrados, principalmente, nos peixes e crustáceos de água salgada, como também nas sementes de linhaça, chia e nas nozes. Os

MUFA's são representados, predominantemente, pelo ácido oleico (Ômega 9) que é obtido por meio do consumo do azeite de oliva e de canola. Já os ácidos graxos saturados estão presentes, principalmente, nas gorduras de origem animal, mas também no óleo de palma (LANHAM-NEW *et al.* 2022).

A digestão dos lipídeos alimentares começa na boca pela ação da enzima chamada de lipase lingual, porém, com atividade pouco expressiva na clivagem dessas moléculas (SANIOTO, 2018). No duodeno, onde ocorre a maior parte da digestão dos lipídeos, os sais biliares emulsificam essas moléculas, facilitando a ação das lipases pancreáticas. Os lipídeos são então absorvidos pelos enterócitos na forma de ácidos graxos livres. Posteriormente, esses ácidos graxos são reesterificados em triacilgliceróis (TAG) e incorporados, junto com colesterol e apolipoproteínas, nos quilomícrons. Esses quilomícrons transportam os TAG e demais componentes pela circulação linfática até o fígado (LANHAM-NEW *et al.* 2022). A sobrecarga de ácidos graxos livres no fígado desencadeia um aumento na produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) – posteriormente convertido a LDL -, produção de TAG e aumenta o risco do desenvolvimento de dislipidemia (TAN; NORHAIZAN, 2019).

O consumo de ácidos graxos saturados foi associado a um maior acúmulo de gordura corporal e menor saciedade, em relação a dietas ricas em ácidos graxos poli insaturados, como ômega 3 e ômega 6 (MELO; SANTOS; FERREIRA, 2019). Adicionalmente, há uma associação entre o consumo de dietas ricas em gordura, em roedores, com o aumento da produção de ER's. Esse processo oxidativo causado pela dieta gera um desequilíbrio no sistema imunológico e que resulta em uma maior ativação de células imunológicas – como macrófagos e linfócitos T – responsáveis pela liberação de citocinas pró inflamatórias (IL-6, IL-1B e TNF-alfa). Os ácidos graxos saturados e trans têm a capacidade de ativar os receptores do tipo Toll (RTT's) que desempenham um papel de mediadores de vias inflamatórias, sendo ativados na presença de Padrões Moleculares Associados à Patógenos (PAMP's) e Padrões Moleculares Associados ao Dano (DAMP's), liberados, respectivamente, a partir de endotoxinas e moléculas pró inflamatórias presentes na dieta ocidental (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023). O consumo de ácidos graxos saturados, em excesso, pode desencadear um processo inflamatório, pois são potencialmente reconhecidos por RTT's, devido a sua similaridade com os LPS's de membrana das bactérias gram-negativas e, portanto, mimetizam uma infecção bacteriana. Esse processo inflamatório causado pelo consumo de gorduras saturadas é anterior aos efeitos obesogênicos, causando uma inflamação de baixo grau previamente a alterações na composição corporal. Os receptores do tipo Toll, após serem ativados pela presença de ácidos graxos saturados circulantes, desencadeiam uma sinalização intracelular que atinge uma proteína denominada de

fator nuclear kappa B (NF-kB). Essa proteína é responsável por ativar a transcrição de genes capazes de propagar os estímulos inflamatórios como o TNF-alfa, IL-1B, IL-6, IL-10, MCP 1 e iNOS (HWALLA; JAAFAR, 2021).

Em relação aos carboidratos ou sacarídeos, sabe-se que são macronutrientes de grande importância para o funcionamento do organismo por serem utilizados como fonte energética celular. Representados pelos amidos, celulose e açúcares eles podem ser encontrados de diferentes formas de acordo com o tamanho e nível de polimerização de sua cadeia, sendo monossacarídeos (1 unidade de açúcar), dissacarídeos (2 unidades de açúcares), oligossacarídeos (entre 3 a 9 unidades de açúcares) e polissacarídeos (mais de 10 unidades). Os monos e dissacarídeos são amplamente utilizados como adoçantes ou açúcares de adição. A sacarose e o xarope de milho rico em frutose não fornecem um valor nutricional significativo ao alimento e, portanto, são considerados calorias vazias, contribuindo com o sobrepeso e a obesidade.

Os carboidratos têm sua digestão iniciada na boca pela amilase salivar e no intestino por enzimas do tipo glicosídeses – que clivam os carboidratos em monossacarídeos como a glicose, frutose e galactose. Assim, os monossacarídeos são absorvidos no intestino delgado e são transportados via circulação porta hepática para o fígado. Esse órgão é o grande responsável pela metabolização da glicose, que é essencial nos processos de glicogênese e lipogênese por meio da ação da insulina (WITEK; WYDRA; FILIP, 2022).

Assim como a glicose, a frutose adicionada na dieta ocidental é metabolizada pelo fígado e, quando presente em alimentos industrializados, é associada a efeitos prejudiciais ao metabolismo. O consumo excessivo desse nutriente por meio de bebidas e alimentos ultra processados ricos em xarope de milho, por exemplo, estão associados ao desenvolvimento de síndrome metabólica e obesidade (CIOFFI et al., 2017). A frutose é capaz de induzir o aumento de TAG plasmáticos e o acúmulo de gordura hepática ao induzir a lipogênese e bloquear a beta oxidação nesse órgão com uma maior intensidade quando comparada a glicose (JENSEN et al., 2018). Esses efeitos estão relacionados à síntese de novo de lipídios no fígado causada pela não regulação enzimática da frutose pela fosfofrutoquinase 1 (PFK1) (ZUBIRÍA et al., 2016). A PFK1 é a primeira enzima da via glicolítica, cuja atividade é regulada pelo acúmulo ou diminuição dos produtos dessa via, como ATP, ADP e AMP. Na abundância de ATP, sua atividade é inibida (NELSON; COX; HOSKINS, 2022), entretanto, os produtos da clivagem da frutose entram na via glicolítica posteriormente a regulação da PFK 1. Desse modo, há um fluxo contínuo desses metabólitos pela glicólise, o que causa um aumento de substratos energéticos que seguem para as vias da glicogênese, gliconeogênese, lipogênese e fosforilação oxidativa.

Ainda, o consumo crônico de frutose é capaz de estimular fatores transcricionais como SREBP1c e ChREBP, responsáveis por promover o aumento na produção de glicose e lipogênese que contribuem para a esteatose hepática, aumento de VLDL e de TAG séricos (HANNOU et al., 2018).

Os nutrientes chegam ao cérebro através da barreira hematoencefálica, composta por células epiteliais que tem como função controlar o transporte de nutrientes, íons e metabólitos entre a circulação sanguínea e o cérebro. Nessa barreira, a glicose é transportada por meio de proteínas transportadoras específicas, GLUT's 1 e 3 e os aminoácidos pela proteína LAT1. Já os ácidos graxos entram no cérebro por difusão, uma vez que possuem afinidade com a camada das membranas celulares (ABBOTT; RÖNNBÄCK; HANSSON, 2006). O cérebro possui uma alta demanda energética, cerca de 20% do oxigênio corporal é direcionado para o consumo e produção de ATP cerebral e a energia produzida em forma de ATP nas mitocôndrias é essencial para o funcionamento neuronal (SHENG; CAI, 2012). A principal fonte de energia nesse tecido é a glicose, que é oxidada mais rapidamente quando comparada a oxidação de outros substratos, como os ácidos graxos. Porém, a oxidação da glicose também produz uma maior quantidade de espécies reativas (GRIMM; ECKERT, 2017). A utilização de glicose como combustível é favorecida pelo transporte facilitado por proteínas transportadoras como GLUT 1 e GLUT3, sendo que esse o GLUT3 possui uma maior taxa de transporte e favorece a captação de glicose pelos neurônios. No cérebro, o único estoque energético disponível é representado pela formação de glicogênio pelos astrócitos, e que pode ser utilizada como poupador de glicose para os neurônios (MERGENTHALER et al., 2013).

Outra molécula capaz de fornecer energia para o cérebro de forma alternativa são os corpos cetônicos como o betahidroxibutirato e o acetato. Esses, são metabólitos derivados da β -oxidação hepática capazes de atravessar a barreira hematoencefálica via transportadores de monocarboxilato (MCTs) e de substituir a glicose em momentos de déficit energético como no jejum, exercício físico intenso ou doenças como diabetes (JENSEN et al., 2020). No cérebro, a via da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) também é capaz de induzir a cetogênese a partir da degradação de ácidos graxos que chegam via corrente sanguínea e, conseqüentemente, induzir a síntese de corpos cetônicos em células do SNC. Tanto a glicose quanto os corpos cetônicos, apesar de serem metabolizados a Acetil-coA em por vias diferentes, quando oxidados na cadeia de transporte de elétrons, são capazes de gerar ATP (GARCÍA-RODRÍGUEZ; GIMÉNEZ-CASSINA, 2021).

Os efeitos adversos do consumo de dietas ricas em sacarose são causados pela toxicidade induzida pela frutose (SUN *et al.*, 2021). O metabolismo de frutose gera metabólitos

que são capazes de prejudicar a função de outros órgãos como a própria glicose, lactato, ácidos graxos livres, lipoproteínas de densidade muito baixa, ácido úrico e outros (SPAGNUOLO; IOSSA; CIGLIANO, 2020). Dietas ricas em sacarose aumentaram os níveis de colesterol, TAG e diminuíram bactérias probióticas em ratos após 4 semanas de consumo (SUN *et al.*, 2021). Ademais, estudos randomizados e controlados apontam para a relação entre o consumo de açúcares dietéticos e bebidas adoçadas no desenvolvimento de doenças vasculares como hipertensão, derrame, doença arterial coronariana e dislipidemia (MA *et al.*, 2022). A nível intestinal, o consumo de dietas ricas em glicose e frutose são capazes de alterar a composição da microbiota intestinal e gerar aumento de permeabilidade intestinal, inflamação e endotoxemia, o que corrobora com o desenvolvimento de desequilíbrios metabólicos (MERINO *et al.*, 2020). Além disso, o consumo a longo prazo de dietas ricas em açúcares está associado a alterações na resposta imunológica intestinal, dano à mucosa e ao desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais por aumentar o estresse oxidativo (JI *et al.*, 2023). Ademais, o consumo excessivo de açúcares de adição, presentes, por exemplo, nas bebidas açucaradas, favorece o ganho de peso e o maior risco no desenvolvimento de obesidade, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, hipertensão e doenças cardiovasculares (WITEK; WYDRA; FILIP, 2022).

Assim, neste contexto, pode-se inferir que o consumo excessivo de gorduras saturadas e açúcares simples está associado a uma inflamação crônica e de baixo grau. Esse processo inflamatório é considerado um fator contribuinte para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e câncer (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023). Adicionalmente, dietas ricas em ácidos graxos saturados aumentam a expressão de genes relacionados a processos inflamatórios no tecido adiposo, diminuem a sensibilidade à insulina, aumentam o conteúdo hepático de TAG (MELO; SANTOS; FERREIRA, 2019), além de, nos primeiros 1000 dias de vida, poderem aumentar a susceptibilidade do desenvolvimento de doenças ao decorrer da vida (HWALLA; JAAFAR, 2021).

2.3 Estresse Oxidativo e Sistema Antioxidante

O estresse oxidativo é caracterizado como o desequilíbrio entre a concentração de oxidantes e de antioxidantes no organismo, no qual há um excesso de ER's, tendo como principais representantes, ERO's e ERN's. A produção de ER's é algo inerente ao metabolismo, pois são essenciais para o funcionamento do sistema imunológico na destruição de patógenos e também ao estimular a defesa antioxidante do próprio organismo. Em um estado de homeostase,

essas ER's são neutralizadas pelo sistema antioxidante endógeno e exógeno (CHAUDHARY *et al.*, 2023).

As ER's são originadas, em sua maioria, pela produção energética mitocondrial na cadeia de transporte de elétrons e, também, pela ação de enzimas oxidativas como NADPH, enzimas de detoxificação como as enzimas da família citocromo P450, além do grupamento heme e íons metálicos livres como ferro e cobre (HASSAN *et al.*, 2021). As mitocôndrias são organelas responsáveis pela produção de energia no organismo, além de exercerem um papel importante na produção de ER's e apoptose celular (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023). A produção de energia depende de um gradiente de prótons gerado pelo fluxo constante de elétrons nos complexos proteicos da fosforilação oxidativa. O excesso de elétrons, quando é desproporcional a capacidade de transporte mitocondrial, aumenta a formação de ERO's, como, por exemplo, do ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) nos complexos I e III por meio da transferência de apenas um elétron do radical ubiquinona parcialmente reduzida ($Q^{\cdot-}$) para o oxigênio molecular (O_2). Reações secundárias do $O_2^{\cdot-}$ resultam na formação de outras espécies reativas (ER), como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), além de subprodutos não tóxicos, como água e O_2 . Esses subprodutos são gerados pela ação do sistema antioxidante endógeno, conforme ilustrado na FIG. 1. (NELSON; COX; HOSKINS, 2022). A atividade mitocondrial é influenciada pela disponibilidade dos substratos energéticos provenientes da alimentação – ou seja, de sua quantidade e qualidade. A dieta rica em gorduras saturadas parece aumentar a produção de ERO's e o processo inflamatório, o que compromete a função mitocondrial, diminuindo a capacidade respiratória e gerando resistência à insulina (TAN; NORHAIZAN, 2019). As gorduras são utilizadas como fonte de energia quando o organismo se encontra com déficit energético, sob a ação de hormônios como glucagon e epinefrina. A hidrólise de triacilgliceróis, induzida por esses hormônios, libera ácidos graxos e glicerol para a corrente sanguínea, onde esses podem ser captados e utilizados pelas células do organismo. A oxidação dos ácidos graxos ocorre na matriz mitocondrial após serem ativados por meio de uma ligação com moléculas de coenzima A – formando um Acil-CoA e transportados através da membrana mitocondrial interna conjugados à carnitina. Após a entrada do grupamento acila e nova ligação com a coenzima A, essa Acil-CoA é degradada por quatro reações químicas (β oxidação) que se repetem até a total oxidação dessa molécula, sendo elas: oxidação pela FAD, hidratação, oxidação por NAD^+ e tiólise. Essas reações geram como produto $FADH_2$, $NADH$ e acetil-CoA que são consumidos pelo ciclo do ácido cítrico e cadeia respiratória para a geração de ATP (BERG *et al.* 2021). Assim, o consumo aumentado de gordura desencadeia, por meio da oxidação de ácidos graxos livres, um fluxo excessivo de elétrons na cadeia respiratória, o que

causa o acúmulo de ERO's (TAN; NORHAIZAN, 2019). Assim, sugere-se que o risco aumentado para o desenvolvimento de doenças crônicas está relacionado ao padrão dietético ocidental e, que se desenvolve, por meio do estresse oxidativo (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023).

Ácidos graxos poli-insaturados como o ácido docosahexanóico (DHA), por possuírem um maior número de insaturações em sua cadeia se tornam mais susceptíveis a oxidação. O processo de oxidação de lipídeos é chamado de peroxidação lipídica e pode ser induzido pela poluição do ar, fumaça de cigarro, radiação ultravioleta ou também por ER's advindas da ação de enzimas como a NADPH oxidase. A peroxidação de lipídeos intracelular compromete, principalmente, a estrutura da membrana celular, o que prejudica o transporte, o balanço hidroeletrólítico e a permeabilidade da membrana. É possível avaliar a dimensão dos processos de peroxidação de lipídica das membranas por meio da dosagem de metabólitos como isoprostanos (IsoPs), que são encontrados na forma livre após a fosforilação dos ácidos graxos de membrana como o ácido araquidônico (AA). Já os neuroprostanos (NPs), são resultados da peroxidação de ácidos graxos do tipo DHA. A peroxidação de PUFA's também forma metabólitos secundários como aldeídos como o 4-hidroxinonal e o malondialdeído (MDA). Esses compostos podem gerar danos indesejados, por se encontrarem livres e possuírem alta reatividade com moléculas como proteínas, ácidos nucleicos e podem causar inflamação, apoptose e doenças degenerativas.

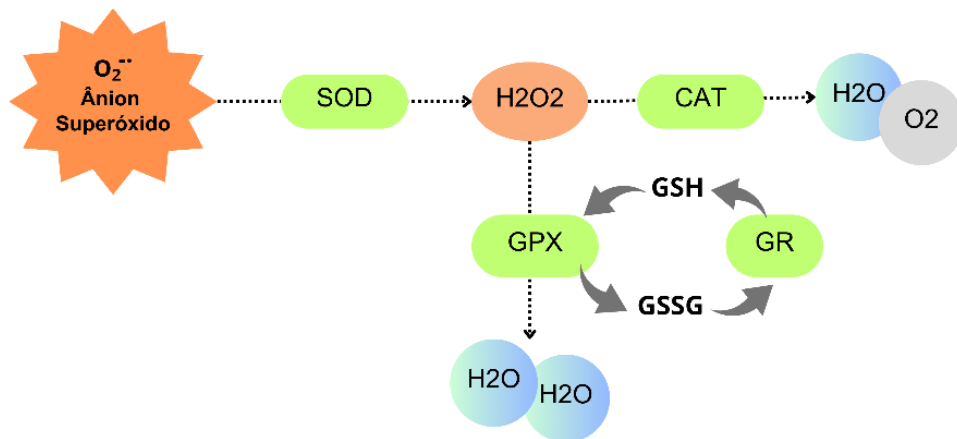
Além dos lipídios, as proteínas são os principais alvos de processos oxidativos por serem abundantes no organismo e serem altamente reativas. A oxidação de compostos proteicos gera compostos carbonilados, sendo os mais propensos a participarem desse processo os aminoácidos cuja cadeia lateral são estruturas aromáticas ou que possuam grupamentos tióis, como a tirosina e a cisteína, respectivamente. Essa oxidação é capaz de alterar propriedades químicas importantes das proteínas como a sua solubilidade, sua estrutura e a sua atividade enzimática. A oxidação de proteínas por meio de reações de carbonilação são irreversíveis e impactam diretamente na perda da atividade enzimática por meio da alteração estrutural da proteína. Já a reação do DNA com ERO's pode causar ligações cruzadas entre proteínas do DNA, formação de açúcares e modificação de bases (DEMIRCI-ÇEKIÇ *et al.*, 2022).

A neutralização de ER's depende do sistema antioxidante, cuja função é impedir ou retardar a oxidação indesejada de biomoléculas importantes para o funcionamento celular. Antioxidantes podem ser classificados a partir da sua origem como exógeno - de fonte dietética - ou endógeno - produzidos pelo organismo. Além disso, eles também podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação, sendo eles: quelantes de metais, sinérgicos, inibidores

enzimáticos, sequestradores celulares, decompositores, doadores de elétrons, de hidrogênio e sequestradores de radicais livres (CHAUDHARY *et al.*, 2023).

Os antioxidantes endógenos podem ser enzimáticos, representado por enzimas como Catalase (CAT), Superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), ou não enzimáticos, como a Glutathione (GSH). Já os antioxidantes exógenos são representados pelos polifenóis, tocoferóis, carotenoides e Vitaminas C encontrados nos alimentos (RAJENDRAN *et al.*, 2014). Assim, a alimentação também é capaz de fornecer fontes externas de antioxidantes naturais pelo consumo de frutas, vegetais, ervas e especiarias. Entretanto, nas dietas ocidentais não há, apenas, uma carência no consumo desses alimentos, como também uma maior concentração de substâncias pró oxidantes, que contribuem tanto para o estabelecimento quanto para a progressão dos processos oxidativos. Outro aspecto do padrão alimentar ocidental é a capacidade de diminuir a ação de enzimas antioxidantes como a SOD, sendo, portanto, capaz de diminuir a capacidade do organismo de se proteger contra prejuízos estruturais e funcionais e, conseqüentemente, contribuir para o processo inflamatório e o surgimento de DCNT's (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023). O estresse oxidativo é um dos fatores cruciais para o comprometimento da função celular, este causa danos celulares e teciduais devido a maior produção de ERO's e inflamação de baixo grau, que contribui para o desenvolvimento de DCNT's (SAMODIEN *et al.*, 2019). Assim, o estresse oxidativo pode contribuir para o desenvolvimento e/ou progressão de doenças como câncer, doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, diabetes, aterosclerose e inflamação crônica (DEMIRCI-ÇEKIÇ *et al.*, 2022).

Figura 1: Sistema Antioxidante Enzimático.



Fonte: Adaptado de Araújo, 2021.

2.4 Estresse Oxidativo Cerebral

O SNC é altamente dependente da atividade mitocondrial, devido a sua alta demanda energética. Porém, essas organelas são negativamente afetadas por dietas densamente energéticas, o que pode levar a um prejuízo funcional na sinalização metabólica, estresse oxidativo, sinalização celular, na resposta inflamatória e, por fim, propiciar déficits na função cerebral (SAMODIEN *et al.*, 2019) (TAN; NORHAIZAN, 2019). O SNC é rico em ácidos graxos poli insaturados como o DHA que devido ao seu alto potencial de peroxidação, é um tecido com maior susceptibilidade a danos oxidativos causados pelas ER's (DEMIRCI-ÇEKIÇ *et al.*, 2022). O estresse oxidativo é evidenciado como um dos fatores ambientais com maior influência negativa sobre as etapas de proliferação, migração, integração e sobrevivência de novas células durante a neurogênese. Além disso, também contribui com o dano celular e com a ativação de processos inflamatórios cerebrais (POULOSE *et al.*, 2017).

É importante destacar o papel crucial da inflamação, associada ao consumo de gorduras saturadas para o desenvolvimento das neuropatologias e de um fenótipo neuro inflamatório por exacerbar a liberação de TNF-alfa e IL-6 na micróglia (FALOMIR-LOCKHART *et al.*, 2019). Cada tipo celular é capaz de sustentar o processo inflamatório por tempo determinado, entretanto, o tempo varia de tecido para tecido, sendo o tecido neuronal mais sensível à inflamação. A inflamação inicial em neurônios é o suficiente para induzir o processo de apoptose e morte celular neuronal, que geram prejuízos irreversíveis à homeostase do tecido (ABESO, 2022). Os nutrientes dietéticos são importantes para a função cerebral e chegam ao cérebro por meio de transportadores via barreira hematoencefálica ou por transporte ativo e difusão no plexo coróide. Desse modo, esses nutrientes exercem uma influência na neuro inflamação, uma vez que a dieta tem um papel reconhecido na modulação do sistema imunológico (MCGRATTAN *et al.*, 2019), ademais a presença de radicais livres e citocinas próinflamatórias como a IL-6 e o TNF-a podem prejudicar a função da barreira e, conseqüentemente, o transporte dessas moléculas para o SNC (ABBOTT; RÖNNBÄCK; HANSSON, 2006).

2.5 Neuro inflamação e Alterações Cognitivas

O hipocampo tem menor resistência a alterações dos níveis de citocinas pró inflamatórias que causam alterações na plasticidade sináptica e inibem a neurogênese. (MELO;

SANTOS; FERREIRA, 2019). A neurogênese é um processo de diferenciação e proliferação de células tronco do hipocampo em neurônios, sendo essencial para a manutenção das atividades cognitivas (POULOSE *et al.*, 2017). Além de estar relacionado ao aprendizado e memória, o hipocampo também tem papel importante no consumo alimentar – que é influenciado pelo consumo de alimentos ricos em ácidos graxos saturados e açúcares (NOBLE; KANOSKI, 2016). O hipocampo é rico em receptores de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF 1), que propiciam a neurogênese e a sinaptogênese e, portanto, a alteração na função desses receptores devido a exposição precoce a dietas ocidentais é uma hipótese para os prejuízos cognitivos (NOBLE *et al.*, 2021). Ademais, testes comportamentais, aplicados em roedores, evidenciaram que a dieta rica em açúcares e/ou gorduras estão associadas com uma piora nas tarefas que necessitam da atividade do hipocampo, mesmo em um curto espaço de tempo, como dias (ABBOTT *et al.*, 2019).

Estudos em ratos expostos ao consumo de dietas ricas em gordura (60%), apresentaram um prejuízo na sinalização da insulina e um aumento de citocinas pró inflamatórias no hipocampo como IL 1-B, TNF-Alfa e IL-6, além de prejuízos na memória espacial – a partir do teste Morris Water Maze – concomitante ao aumento de TNF-alfa sérico e no hipocampo, ativação de micróglia e da redução de ramificações e complexidade dendrítica. O consumo de ácidos graxos saturados, associado a um baixo consumo de PUFA's também está relacionado a um risco de piora na função cognitiva, evidenciando que processos inflamatórios neurológicos, assim como uma resistência à insulina no cérebro, podem estar relacionados a um desequilíbrio nutricional (MELO; SANTOS; FERREIRA, 2019). Já o consumo de dietas ricas em açúcares demonstrou um impacto negativo em tarefas comportamentais que envolviam tomada de decisão, assim como dietas ricas em açúcares, gorduras saturadas e colesterol apresentaram níveis aumentados de citocinas pró inflamatórias e uma redução nos níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) na prole de fêmeas alimentadas com dieta rica em gorduras (WITEK; WYDRA; FILIP, 2022).

O BDNF é uma neurotrofina responsável pela neurogênese e plasticidade sináptica e é expressa, principalmente, no hipocampo e no córtex cerebral, sendo que sua expressão no hipocampo é necessária para os processos associados ao aprendizado e memória. Assim, a exposição precoce a dietas ricas em gorduras ou açúcares simples pode prejudicar o aprendizado e a memória. (NOBLE; KANOSKI, 2016). Estudos apontam que o consumo de sacarose por crianças, por volta dos 6 anos de idade, foi associado a comportamentos impulsivos, sintomas de déficit de atenção e hiperatividade (WITEK; WYDRA; FILIP, 2022). Adicionalmente, a exposição de indivíduos desde a gestação até a adolescência – fases cruciais

de desenvolvimento – a dietas ocidentais pode contribuir com o desenvolvimento de alterações neurocognitivas como ansiedade e aumento da busca por recompensas (TSAN *et al.*, 2021). Estima-se que a partir de 12 semanas, o consumo de dietas ricas em gorduras, são capazes de gerar uma piora da cognição associado a inflamação, estresse oxidativo, hiperatividade microglial, morte de neurônios, displacidade sináptica e perda da coluna dendrítica no hipocampo e, também, a um declínio cognitivo mais acelerado (SAIYASIT *et al.*, 2020) (MCGRATTAN *et al.*, 2019).

Dada a abundância de estudos em relação a dietas obesogênicas ricas em açúcares e gorduras simples e seus impactos em diversos tecidos, nosso estudo busca avaliar se há diferenças qualitativas entre dietas isocalóricas ricas em açúcares simples ou gorduras saturadas no desempenho cognitivo de camundongos e por quais mecanismos essas diferenças ocorrem por meio da análise de marcadores glicometabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo após 8 semanas de intervenção.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Caracterizar e comparar as deficiências neuro cognitivas relacionadas à função de aprendizagem e memória, alterações metabólicas séricas e dano oxidativo cerebral em camundongos C57Bl/6 submetidos ao consumo de dietas com alto teor de sacarose ou alto teor de gordura saturada.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos do consumo alimentar;
- Avaliar o desempenho cognitivo;
- Avaliar os mediadores glicometabólitos séricos;
- Avaliar os biomarcadores de perfil redox cerebral;
- Avaliar a neuroinflamação.

4 METODOLOGIA

4.1 Animais e delineamento experimental

O cálculo amostral foi feito através do programa G*Power, levando em consideração a existência de 3 grupos experimentais. O nível de significância adotado foi de 5% e o poder do teste 0,95. O delineamento experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFOP), sob o número de protocolo 9100220322. Foram utilizados 18 camundongos C57Bl/6 machos e recém desmamados. Os animais foram acondicionados em caixas de polipropileno, com 3 animais por caixa, mantidos em ambiente com condições de temperatura, luz, umidade controladas, e receberam ração e água ad libitum, onde permaneceram por 8 semanas. Os animais foram distribuídos da seguinte forma:

Tabela 1 - Distribuição dos camundongos C57Bl/6 nos grupos experimentais e caracterização da dieta ofertada.

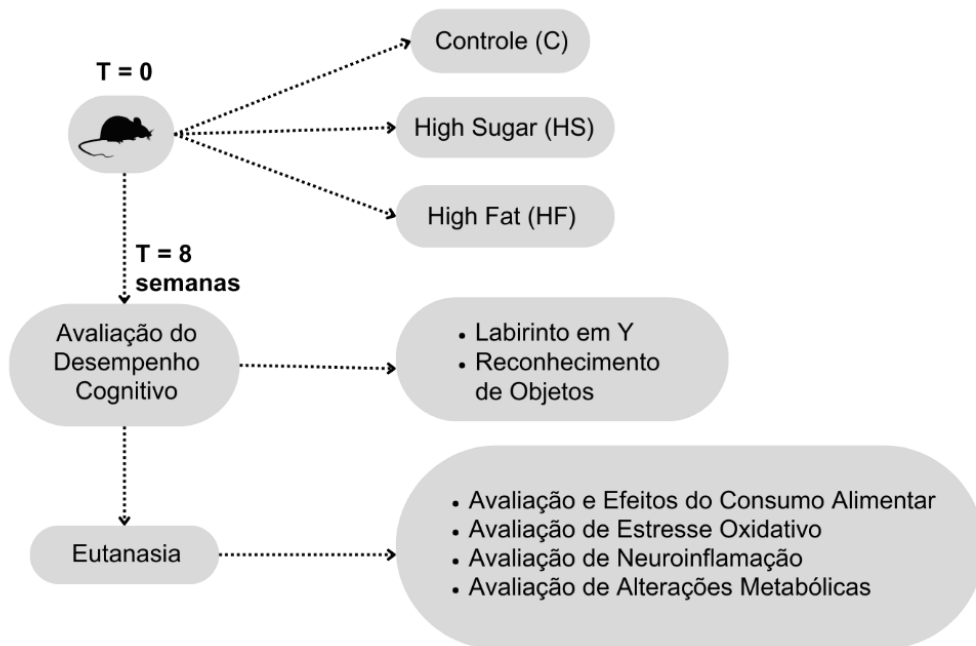
Grupo	Dieta	Valor Calórico (Kcal/100g)	Número de animais (n)
	AIN-93M		
Controle (C)	4,1% do valor energético total proveniente do óleo de soja. 67.5% do valor energético total proveniente do amido de milho.	379,4 Kcal	6
High Sugar (HS)	70% do valor energético total proveniente da sacarose.	379,4 Kcal	6
High Fat (HF)	30% do valor energético total proveniente da banha de porco (gordura saturada).	439,4 Kcal	6

Fonte: Elaboração própria, 2024.

As dietas foram oferecidas logo após o desmame dos animais (21 dias), sendo que a variação energética total entre as dietas não ultrapassou 15% do VET total. Todas as dietas ofereceram o percentual de 18 a 20% de proteínas, além das vitaminas e minerais essenciais para o desenvolvimento adequado dos animais (REEVES; NIELSEN; FAHEY, 1993), diferindo-se apenas em relação à fonte de lipídeos e de carboidratos. As dietas foram confeccionadas na forma de pellets no Laboratório de Nutrição Experimental (LABNEX) e armazenadas protegidas da luz, em temperatura de refrigeração (0 a 4 °C). A ingestão hídrica e alimentar foi acompanhada duas vezes por semana. Após 8 semanas, os animais foram

submetidos a testes comportamentais e, no dia seguinte, foram anestesiados com ketamina e xilazina e, posteriormente, eutanasiados por exsanguinação. Soro e cérebro foram coletados e armazenados a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para serem usados para a dosagem e avaliação dos mediadores metabólicos, biomarcadores de dano oxidativo e neuroinflamação. O delineamento experimental foi esquematizado para melhor compreensão na FIG. 2.

Figura 2 – Resumo do Delineamento Experimental.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

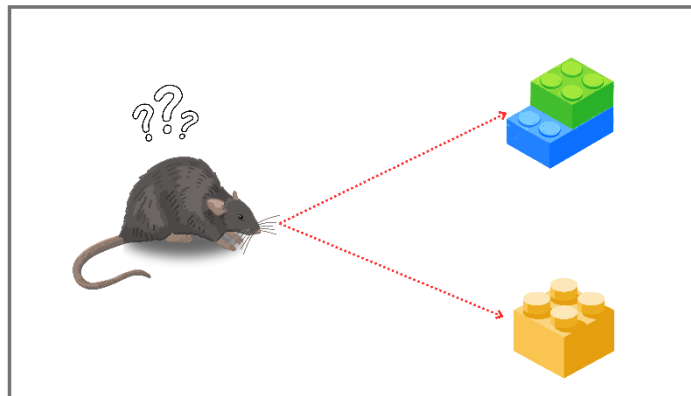
4.2 Testes Neurocognitivos

4.2.1 Teste de Reconhecimento de Objetos

O teste de reconhecimento de objeto (RO) é utilizado em modelos animais para avaliação de memória e tem como princípio a preferência dos roedores em explorar novos objetos. Para aplicação desse teste, os animais foram colocados em um campo aberto - caixa acrílica quadrada, onde, inicialmente o animal foi ambientado, na caixa vazia, na qual ficou livre para explorar por cerca de 5 minutos. Após a ambientação, foram dispostos dois objetos idênticos em forma, cor e tamanho e os animais ficaram livres para explorá-los e se familiarizarem por 20 segundos ou 10 minutos. Após 6 horas, na fase do teste, propriamente dita, um dos objetos é substituído por um novo e disposto em conjunto com o outro que já era familiar para o animal,

como apresentado na FIG. 3. O teste se encerra quando o tempo de exploração de cada objeto chega a 10 segundos ou após 10 minutos, sendo registrado o tempo de exploração em cada objeto (LEGER et al., 2013). O resultado foi calculado da seguinte forma: **Índice de Reconhecimento** = $(\text{Tempo de exploração do objeto novo} - \text{tempo de exploração do objeto familiar}) / (\text{Tempo de exploração do novo objeto} + \text{tempo de exploração do objeto familiar})$.

Figura 3: Teste cognitivo de Reconhecimento de Novo Objeto.

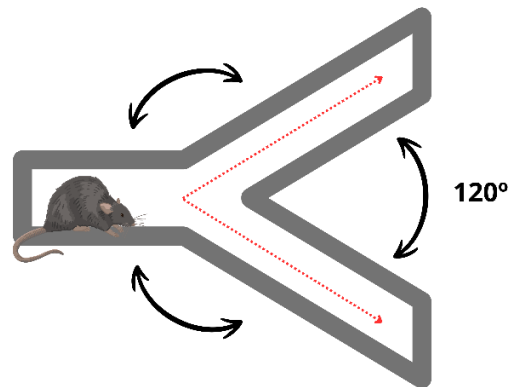


Fonte: Elaboração própria, 2024.

4.2.2 Teste Labirinto em Y

Esse teste é utilizado para avaliar a memória a curto prazo e o aprendizado visual e espacial dos camundongos, e tem como base a tendência à exploração dos roedores. (KRAEUTER; GUEST; SARNYAI, 2019). Cada animal foi colocado na extremidade de um braço do labirinto na forma de Y e pode se mover livremente pelo labirinto por 5 minutos. O animal, então, foi colocado em um dos braços do labirinto, de frente para o centro (FIG. 4). O sucesso do teste é considerado quando o camundongo entra em três braços diferentes de forma sucessiva, formando uma tríade. O resultado final é expresso em porcentagem. O resultado foi calculado da seguinte forma: **Alterações espontâneas (%)** = $[(n^\circ \text{ alterações espontâneas} / \text{total de entradas} - 2) \times 100]$

Figura 4: Teste cognitivo Labirinto em Y.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

4.3 Avaliação do Consumo Alimentar

4.3.1 Ganho de Peso Total, Índice de Adiposidade, Coeficiente de eficiência alimentar (CEA), Coeficiente de Ganho de Peso por Consumo Calórico (CGPCC)

A avaliação dos efeitos do consumo foi realizada a partir das medidas do consumo alimentar e pela pesagem dos animais que ocorria semanalmente. O consumo alimentar foi obtido a partir da pesagem da ração colocada nas gaiolas e descontada das sobras da última troca, dividida pelo número de animais nas gaiolas ($n = 3$). A partir desses dados, foram calculados os demais parâmetros para análise: *Ganho de peso (g)*: $(\text{Peso inicial} - \text{Peso final})$, aumento de tecido adiposo pelo *Índice de Adiposidade (%)*: $[(\text{gordura total}/\text{peso corporal final}) \times 100]$, eficiência do ganho de peso pelo *CEA*: $[(\text{Peso final (g)} - \text{Peso inicial (g)}) / \text{Quantidade total de ração ingerida no período experimental (g)}]$ e, por fim, a relação entre o ganho de peso pelo teor energético da dieta $\text{CGPCC} = \text{ganho de peso (g)} / \text{quantidade alimentar calórica ingerida (Kcal)}$.

4.4 Dosagens Bioquímicas

4.4.1 Glicose, Triglicérides e Colesterol Total

As amostras utilizadas para análise sérica foram coletadas durante a eutanásia pelo método de punção cardíaca e foram utilizadas para a dosagem de glicose, colesterol total e TAG,

através de kits comerciais dos laboratórios LABTEST®, de acordo com instruções do fabricante (Lagoa Santa, MG, Brasil).

- **Glicose:** A glicose sanguínea foi determinada a partir de um sistema enzimático, no qual a glicose oxidase catalisa a oxidação da glicose em ácido glucônico e peróxido de hidrogênio. O peróxido formado reage com 4-aminoantipirina e fenol, sob ação catalisadora da peroxidase, formando uma antipirilquinonimina vermelha cuja intensidade é proporcional à concentração da glicose na amostra e pode ser lida em espectrofotômetro.
- **Triglicérides:** A dosagem sanguínea de TAG foi obtida pelo sistema enzimático no qual há a hidrólise dos TAG liberando glicerol, que é convertido, em glicerol-3 fosfato. Este é oxidado a dihidroxiacetona e peróxido de hidrogênio. Em seguida, o peróxido de hidrogênio, reage com a 4-aminoantipirina e 4-clorofenol e produz quinoneimina de cor vermelha, proporcional à concentração dos TAG na amostra, cuja absorvância pode ser quantificada por meio de espectrofotômetro.
- **Colesterol Total:** A dosagem sanguínea do colesterol total foi obtida pelo sistema enzimático no qual os ésteres de colesterol são hidrolisados a colesterol livre e ácidos graxos. O colesterol livre é oxidado a colest-4-en-ona e peróxido de hidrogênio. Na presença de peróxido de hidrogênio, Fenol e a 4-aminoantipirina são oxidados formando a antipirilquinonimina de cor vermelha, diretamente proporcional à concentração do colesterol na amostra, cuja absorvância pode ser quantificada por meio de espectrofotômetro.

4.4.2 Insulina

A insulina foi obtida a partir do teste imunoenzimático ELISA, sendo assim, após a lavagem da placa com solução de Wash Buffer, adicionou-se 10 μ L de Assay buffer aos poços das amostras e do branco. Em seguida, adicionou aos poços da curva 10 μ L de cada padrão, 10 μ L de cada controle QC1 e QC2 nos poços de controle e 10 μ L de amostra nos respectivos poços. Posteriormente, foi colocado em todos os poços 80 μ L do anticorpo de detecção e a placa foi coberta com selador e incubada durante 2 horas, em temperatura ambiente, no agitador de placas em velocidade moderada (400 a 500 rpm). Em seguida, as soluções foram descartadas e cada poço foi lavado três vezes e adicionado 100 μ L de solução enzimática. A seguir, a placa foi

coberta, selada e incubada durante 30 minutos em temperatura ambiente, também no agitador em velocidade moderada. As soluções das placas foram, novamente, descartadas, e cada poço lavado 6 vezes com 300µL de Wash buffer. Posteriormente, foi adicionado 100µL de substrate solution em todos os poços e a placa foi selada e incubada por 5 a 20 minutos, nas mesmas condições anteriores. O selador foi retirado e se adicionou 100µL de solução stop, balançando a placa para misturar as soluções e a leitura foi realizada a uma absorbância de 450nm e de 590nm.

- **Índice de Resistência à Insulina (HOMA IR)**

A avaliação da resistência à insulina foi obtida por meio do HOMA IR utilizando-se os valores de glicose e insulina obtidas pela análise bioquímica da seguinte forma: *HOMA IR* = $[(\text{insulina de jejum} \times \text{glicose em jejum} / 22,5)]$

4.4.3 Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

Ácido tiobarbitúrico (TBA) é um composto capaz de se ligar a lipídeos que sofreram oxidação, o que permite, assim, a análise da peroxidação lipídica por meio da quantificação de TBARS em espectrofotômetro. (DRAPER *et al.*, 1993). Para tal, 100mg de tecido cerebral foram homogeneizados em 1mL de tampão Tris HCl, na concentração de 20 nM e o homogenato foi centrifugado a 4°C a 10.000 rpm durante 10 minutos. Após a centrifugação, 0,5mL do sobrenadante foi retirado e misturado com 0,25mL de ácido tricloroacético (TCA) (28% p/v em HCl 0,25 N), 0,25 mL de ácido tiobarbitúrico (TBA) (1% de ácido acético 0,25 N) e 12,5 mL de butil hidroxitolueno (BHT) (125 mM em etanol) aquecido por 15 min a 95°C e colocado em banho de gelo. Em seguida, foi transferido 0,6 mL dessa mistura para um tubo e adicionados 0,6 mL de butanol. Os tubos foram agitados e centrifugados a 4°C, 10000 rpm, durante 10 minutos, e o sobrenadante foi retirado (200 µL) e colocado em microplaca com 96 poços para leitura em espectrofotômetro a 535 nm. A concentração de TBARS foi determinada baseada na equação da reta, segundo a lei de Lambert Beer, onde foi utilizado 1,3,3-tetrametoxipropano (TMP) como padrão. Os resultados são expressos em nmol/mg de proteína.

4.4.4 Proteína Carbonilada:

É um marcador da oxidação de proteínas por ER's. Os compostos carbonílicos foram mensurados utilizando o 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH). Neste método, o DNPH reage com

grupos carbonílicos gerando a hidrazona correspondente, a qual pode ser avaliada por espectrofotometria (LEVINE *et al.*, 1994). Para tal, utilizou-se uma amostra de 200 mg de tecido cerebral homogeneizado em 1 mL de tampão fosfato 50 mM, (pH 6,7). Após a homogeneização, o material foi centrifugado a 10000 rpm à 4°C durante 10 minutos. O sobrenadante foi retirado e 500 µL da amostra foram adicionados em um tubo adicionado de 500 µL de ácido tricloroacético (TCA) (10%). O tubo foi agitado em vórtex e, em seguida, centrifugado a 5000 rpm a 4°C, por 10 minutos. Descartou-se o sobrenadante e foi adicionado ao precipitado 500 µL de 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH), seguido de agitação em vórtex. Após, o tubo foi incubado a temperatura ambiente, protegido da luz, por 1 hora. Durante o período de incubação foi feita agitação em vórtex a cada 15 minutos. Em seguida, foi adicionado, novamente, 500 µL de TCA 10%, e feita agitação em vórtex, seguida por uma centrifugação a 5000 rpm, a 4°C, durante 10 minutos. Descartou-se o sobrenadante e o precipitado foi lavado com 1000 µL etanol-acetato de etila (1: 1 v/v), duas vezes. Após a lavagem, o precipitado foi dissolvido em 1000 µL SDS a 6% e centrifugado a 10.000 rpm a 4°C, por 10 minutos. O sobrenadante foi levado para leitura em espectrofotômetro em comprimento de onda de 370 nm. O resultado foi obtido da seguinte forma: *Proteína carbonilada (nmol/ml) = (Absorbância/ 22000 M.L-1.cm-1(ε)) x (1000000/Volume da Amostra)*

4.4.5 Grupamentos Sulfidrilas (SH)

Os grupos sulfidrilas ou tióis são grupamentos compostos por uma junção de átomos de hidrogênio e de enxofre, que formam uma ligação do tipo tiol. Esse grupamento está presente, principalmente, na cisteína e é importante para as reações de redução e oxidação que auxiliam na neutralização de ERO's. Para avaliação desse biomarcador, o homogenato foi feito com 100mg de tecido cerebral e 1mL de tampão Tris-HCL (0,2M), homogeneizado em baixa rotação por 1 minuto e, em seguida, colocado no gelo por 30 segundos. Esse procedimento foi realizado duas vezes. A solução padrão foi preparada com solução padrão de L-cisteína, que foi obtida por 950µL da solução de TEA a 0,02M, homogeneizada com 50µL da solução inicial de L-cisteína (12 mg de L-cisteína diluída em 4 mL da solução de TEA). Após o preparo das amostras e curva, os tubos foram centrifugados a 1.300 rpm durante 15 minutos em temperatura ambiente. Após a centrifugação, 800 µL do sobrenadante foram retirados e transferidos para uma cubeta de quartzo de 1mL para serem lidas a 412 nm no espectrofotômetro.

4.5 Ensaio Imuno Enzimático: Marcadores Inflamatórios

A dosagem de IL-6, IL-10 e TNF- α foi realizada a partir da homogeneização de tecido cerebral pelo método de ensaio imuno enzimático (ELISA) de acordo com os kits (Pepro Tech, Ribeirão Preto, Brasil). O ensaio foi realizado em placas com poços, onde cerca de 100 μ L de anticorpos monoclonais foram adicionados à proteína de interesse. A amostra de cérebro foi diluída em solução salina tamponada com PBS a 0,1% de soro bovino fetal e incubada por 12 horas em temperatura ambiente. A leitura da coloração foi realizada em um leitor ELISA a um comprimento de onda de 490nm. A quantificação das citocinas foi quantificada pelo Software SOFTMAX PRO 4.0 e o resultado obtido em picogramas por mililitro (pg/mL).

4.6 Análise Estatística

A normalidade dos dados foi verificada usando o teste Kolmogorov-Smirnov. Os dados que apresentaram distribuição normal, e foi realizada uma análise de variância unidirecional ANOVA one-way, seguida pelo pós-teste de Tukey. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. Já, aqueles que não seguiram o padrão de normalidade, foram analisados de acordo com o Teste de Kruskal Wallis e pelo pós teste de Dunns, com os dados apresentados em mediana e intervalo interquartil. Todas as análises estatísticas foram conduzidas usando o software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA), e diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Avaliação e Efeitos do Consumo Alimentar:

Tabela 2 - Avaliação dos parâmetros de consumo alimentar em camundongos submetidos ao consumo de dietas HS (*high sugar*) e HF (*high fat*) por oito semanas.

Parâmetro	Controle	HS	HF
Ganho de peso total (g)	7,373 ± 1,488 ^a	7,048 ± 1,427 ^a	7,895 ± 1,064 ^a
Índice de Adiposidade (%)	4,879 ± 1,251 ^a	4,807 ± 1,188 ^a	5,632 ± 2,185 ^a
CEA	0,043 ± 0,007 ^a	0,04 ± 0,008 ^a	0,046 ± 0,007 ^a
CGPCC	0,011 ± 0,002 ^a	0,010 ± 0,002 ^a	0,010 ± 0,002 ^a

Legenda: Os dados estão expressos em média ± desvio padrão e foram analisados pela análise de variância one-way ANOVA seguido do pós-teste de Tukey (n = 6). Letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre os grupos. CEA: Coeficiente de Eficiência Alimentar, CGPCC: Coeficiente de Ganho de Peso por Consumo Calórico. Fonte: Elaboração própria, 2024.

Na TAB. 2 estão apresentados os dados associados a avaliação dos efeitos do consumo alimentar, em que não foram observadas diferenças significativas entre o ganho de peso total, índice de adiposidade, CEA ou do CGPCC por consumo calórico entre os grupos de intervenção durante as 8 semanas. Estudos com camundongos C57BL/6 após 12 semanas já identificam um maior ganho de peso e um maior índice de adiposidade no grupo alimentado com 60% de gordura saturada industrializada em relação ao grupo controle (PEREIRA *et al.*, 2018). Entretanto, nesse mesmo período de tempo e teor de gordura saturada, outro estudo em camundongos não foi capaz de induzir o aumento de peso significativo (SIINO *et al.*, 2021). Apenas em aprox. 20 semanas, outro estudo com dieta similar favoreceu o ganho de peso nesses camundongos (COLLINS *et al.*, 2004).

Ademais, a ausência de alterações nos índices de CEA e CGPCC demonstram, respectivamente, que a quantidade de dieta consumida pelos animais não foi o suficiente para causar um aumento no peso corporal e que o teor calórico consumido também não induziu o ganho de peso nos grupos que receberam dietas *high sugar* e *high fat*. Assim, podemos concluir que a dieta por si só não favoreceu um aumento no consumo alimentar e que o VET ofertado por meio da dieta produzida estava adequado para a manutenção do peso dos animais. Esse resultado já era esperado, pois o objetivo do nosso trabalho não era causar ganho de peso ou obesidade nos animais, mas sim, avaliar o efeito qualitativo da dieta. Como as duas intervenções propostas possuíam valores calóricos similares e apenas variações no percentual de

contribuição energético entre os macronutrientes (carboidratos e gorduras), pode-se perceber que a alteração dos macronutrientes não foram suficientes para induzir a lipogênese e ganho de tecido adiposo de forma significativa no tempo estabelecido pelo estudo.

5.2 Avaliação de alterações Metabólicas: Glicose, Insulina, Colesterol Total e Triglicerídeos

Tabela 3 - Avaliação dos parâmetros glicometabólitos séricos em camundongos submetidos ao consumo de dietas HS (*high sugar*) e HF (*high fat*) por oito semanas.

Dosagens	Controle	HS	HF
Glicemia (mg/dL)	205,40 ± 3,05 ^a	210,40 ± 1,27 ^b	205,4 ± 0,72 ^a
Insulina (ng/mL)	0,6406 ± 0,15 ^a	0,5828 ± 0,07 ^a	0,7239 ± 0,11 ^a
HOMA IR	4,963 ± 1,16 ^a	5,974 ± 1,22 ^a	6,172 ± 1,02 ^a
Colesterol Total (mg/dL)	87,75 ± 16,42 ^a	96,83 ± 11,02 ^a	91,83 ± 19,64 ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	36,77 ± 10,98 ^a	36,00 ± 12,42 ^a	40,10 ± 9,09 ^a

Legenda: Os dados estão expressos em média ± desvio padrão e foram analisados pela análise de variância one-way ANOVA seguido do pós-teste de Tukey (n = 6). Letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre os grupos. Fonte: Elaboração própria, 2024.

A glicemia é uma análise bioquímica que revela a concentração plasmática de glicose no sangue. Ela é utilizada para avaliação do metabolismo de carboidratos, evidenciando a capacidade do organismo de regular os níveis de glicose extracelular. Níveis aumentados de glicose indicam, principalmente, quadros de pré-diabetes, diabetes tipo 1 ou diabetes do tipo II. O grupo *high sugar* foi o único grupo que apresentou uma elevação significativa (P = 0,0013) dos níveis de glicemia em relação ao grupo controle. Isso se deve ao alto teor dietético de sacarose (70% do VET) consumido por esse grupo por meio da dieta rica em açúcares. Já o grupo *high fat* não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo alimentado com a dieta controle. Um estudo com camundongos C657B/6J, alimentado por 8 semanas, com uma dieta considerada com teor moderado (45%) de gordura alcançou diferenças significativas na glicemia, em relação ao grupo controle (ARNOLD *et al.*, 2014), assim como o estudo de (SIINO *et al.*, 2021) em camundongos alimentados com dieta *high fat* (5.2kcal/g) por 12 semanas. Tais achados sugerem que um maior teor de gordura da dieta e/ou um maior tempo de exposição são fatores que impactam, de forma expressiva, os resultados obtidos, sejam isoladamente ou em conjunto. Ademais, o grupo *high fat* apresentou níveis significativamente

mais baixos ($P = 0,0013$) de glicemia em relação ao grupo *high sugar*, o que pode ser explicado pelo menor teor de carboidratos simples (dissacarídeos) na dieta.

A insulina sérica é um marcador bioquímico que indica a produção deste hormônio pelas células beta pancreáticas. Seus níveis são elevados em casos de resistência à insulina e de diabetes tipo II, de acordo com o aumento no consumo de carboidratos quanto por prejuízos nos mecanismos de sinalização hormonal causados pela dieta rica em gorduras saturadas. Em relação aos valores séricos de insulina, não se observou diferenças significativas entre os grupos *high sugar* e *high fat* em relação ao grupo controle. Em concordância, estudos que utilizam dietas ricas em gorduras para indução de resistência à insulina, além de utilizarem um maior % de gorduras (60% do VET), também oferecem a dieta aos animais por tempos de 8 a 10 semanas (SHU *et al.*, 2021) (XIA *et al.*, 2022). Com base nos resultados obtidos de glicemia e insulina, a avaliação de resistência à insulina (HOMA IR) também não evidenciou diferenças significativas entre os grupos. A resistência à insulina só poderia ser evidenciada caso houvesse hiperglicemia acompanhada de hiperinsulinemia, caracterizando uma maior dificuldade na sinalização da insulina e, conseqüentemente, uma maior liberação hormonal. Porém, isso não foi observado entre os grupos, portanto, não foi observada essa alteração metabólica no tempo estabelecido para a intervenção dietética.

Já o experimento de (LIU *et al.*, 2014) evidencia um aumento significativo nos níveis de insulina e glicose plasmáticos e também na resistência à insulina em camundongos C57BL/6J alimentados por 20 semanas com dieta *high fat* com 42% do valor calórico advindo de lipídeos. O tempo dos experimentos e o maior teor de lipídios quando comparado com nosso estudo - que optou por uma concentração de 30% do valor calórico - podem contribuir para acelerar o desenvolvimento de efeitos metabólicos. É importante notar que optamos por usar apenas 30% do VET para evitar que nossa dieta se tornasse low carb. Isso ocorreria se houvesse um aumento nos lipídios e uma redução nos carboidratos na mesma dieta, o que poderia introduzir um viés confundidor. Além disso, aumentar o percentual da fonte lipídica resultaria em um aumento significativo nas calorias da dieta HF em comparação com a dieta HS, o que também poderia gerar um viés de confusão.

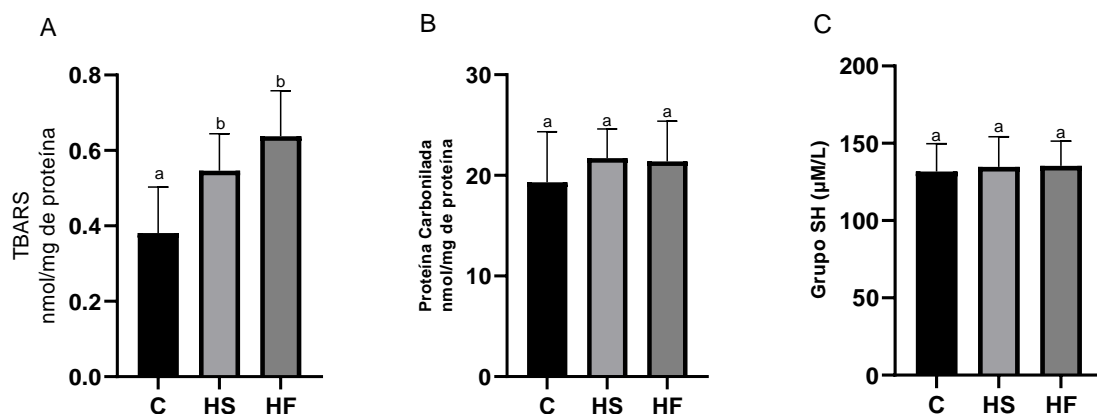
As dosagens de colesterol total e TAG avaliam, respectivamente, a quantidade de colesterol nas partículas de lipoproteínas (LDL, HDL e VLDL) e a quantificação dos TAG séricos - moléculas de armazenamento energético. Nesses marcadores, também não foi observado uma diferença estatística entre os grupos de intervenção e o grupo controle. A ausência de aumento significativo da insulina nos dois grupos dietéticos, nos auxilia a compreender o porquê não há alteração também nos marcadores descritos acima. A lipogênese

é induzida pelo estímulo da insulina no fígado, após o consumo excessivo de substratos energéticos, como nossa intervenção dietética não foi destinada para o superávit calórico, e a ação da insulina não foi significativa entre os grupos, também não seria esperada a alteração nas moléculas de armazenamento energético e de colesterol.

Ademais, a revisão de (BUETTNER; SCHÖLMERICH; BOLLHEIMER, 2007) destaca a falta de padronização dietética em estudos com animais, especialmente no que diz respeito às dietas *high fat*. A origem da fonte lipídica, como banha de porco caseira ou industrial, gordura hidrogenada ou dieta de cafeteria, pode contribuir de maneiras variadas para os desfechos metabólicos, o que torna essencial considerar essas variáveis ao interpretar os resultados. Outro aspecto, também evidenciado pela mesma revisão, é o fato de os estudos serem realizados, predominantemente em ratos, pelas suas vantagens físicas, fazendo com que os resultados obtidos pela literatura estejam relacionados a esse roedor. Por exemplo, o estudo em ratos, de (AUBERVAL *et al.*, 2014), tratou seu grupo experimental com dieta *high fat* (Western RD diet) por 2 meses - tempo similar ao nosso estudo - e encontrou alterações significativas no metabolismo da glicose e um aumento de TAG. Isso, associado a uma falta de padronização nas dietas ofertadas, pode contribuir com as diferenças entre os estudos experimentais.

5.3 Avaliação de Estresse Oxidativo Cerebral

Gráfico 1 - Marcadores redox em cérebro de camundongos expostos a diferentes padrões de dieta por oito semanas.



Legenda: (A) TBARS (B) Proteína Carbonilada (C) Grupo Sulfidril. Os dados estão expressos em média \pm desvio padrão e foram analisados pela análise de variância one-way ANOVA seguido do pós-teste de Tukey ($n = 6$). Letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre os grupos. C: controle; HS: *High Sugar*; HF: *High Fat*. Fonte: Elaboração própria, 2024.

Os resultados do GRAF. 1 mostram os biomarcadores de peroxidação lipídica (painel A) e carbonilação proteica (painel B). Em relação a peroxidação lipídica (TBARS) cerebral, tanto o grupo *high sugar* quanto o *high fat* apresentaram um aumento significativo no aumento da oxidação de estruturas lipídicas. Isso pode ser explicado pois dietas do tipo *high fat* aumentam o consumo de gorduras como fonte de ATP, por meio da beta oxidação de ácidos graxos livres, e com isso, há o aumento do fluxo de elétrons na cadeia respiratória e, conseqüentemente, maior produção de ER's (TAN; NORHAIZAN, 2019, ZHANG *et al.*, 2009). Já em relação à dieta rica em açúcar, além do aumento de ERO's o estado hiperglicêmico no cérebro favorece o aumento da resistência à insulina local e o estresse oxidativo, (YONAMINE *et al.*, 2023), evidenciado pelo aumento significativo da peroxidação lipídica cerebral dos camundongos.

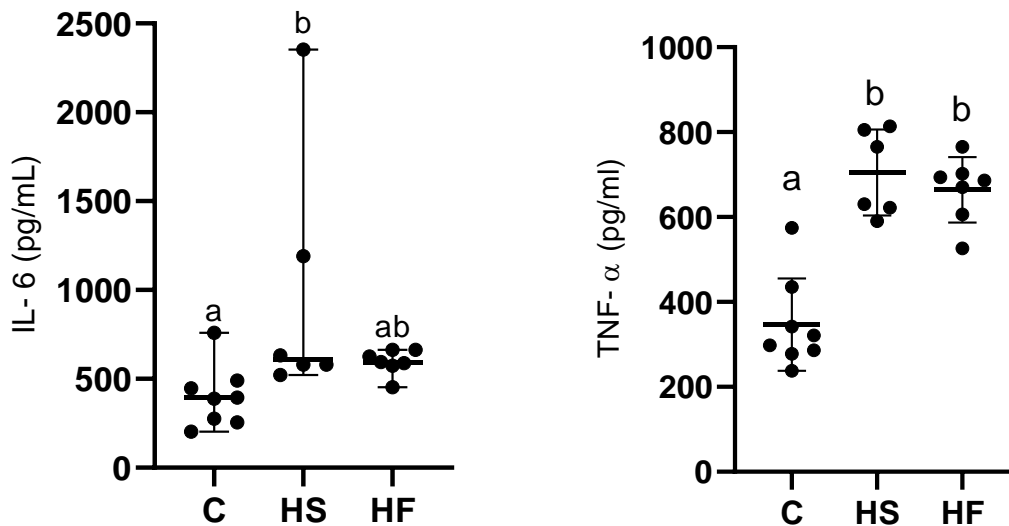
Não foram observadas alterações significativas na carbonilação de proteínas entre os grupos experimentais conforme demonstrado na GRAF 1B. É possível que o período de 8 semanas não tenha sido adequado para induzir mudanças significativas na carbonilação de proteínas. Em contrapartida, um estudo de (WANG *et al.*, 2014) mostrou que no cérebro de ratos Wistar, 6 semanas de dieta rica em gorduras e colesterol (10% do VET na forma de banha de porco e 10% do VET de gema de ovo em pó) foram o suficiente para evidenciar um aumento significativo de proteínas carboniladas em relação ao grupo controle. Assim como o estudo desenvolvido por (KO *et al.*, 2019), que observou um aumento significativo de proteínas carboniladas e TBARS no cérebro de camundongos C57Bl/6J submetidos à dieta *high fat* (45% do VET total) por 11 semanas. Esses achados, embora contrários aos nossos resultados, ressaltam o grande número de variáveis presentes em experimentos com animais, sendo a padronização das dietas, o tempo de exposição e o tipo de roedor utilizado nos delineamentos, alguns dos fatores mais predominantes.

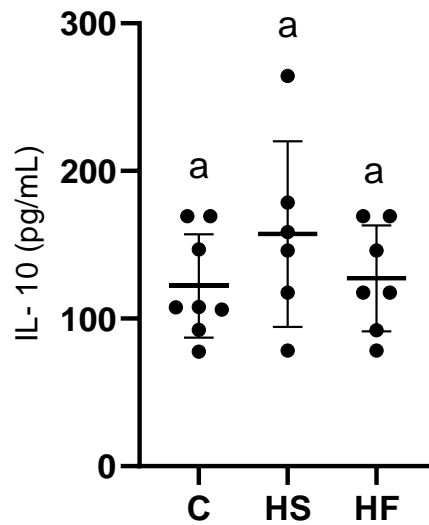
O grupamento sulfidril representa a dosagem de compostos que apresentam os resíduos aminoacídicos do tipo tiol (-SH). Esse grupo de moléculas é essencial para o equilíbrio redox, uma vez que são capazes de atuar como protetores celulares contra o estresse oxidativo (EGBUJOR *et al.*, 2022). Apesar do aumento de TBARS induzido pelas dietas *high fat* e *high sugar*, não houve uma diminuição significativa desses grupamentos sulfidrilas e, conseqüentemente, da capacidade antioxidante desse tecido em relação ao grupo controle (GRAF. 1C). Desse modo, podemos observar que o dano oxidativo não foi suficiente para comprometer a resposta antioxidante cerebral, levando em consideração o tempo de intervenção e o perfil dietético. No entanto, é importante destacar que a dosagem de grupamentos sulfidrilas é apenas um dos métodos possíveis para avaliar o perfil antioxidante de um tecido. Neste

estudo, não foi investigada a atividade de enzimas antioxidantes como SOD, catalase e glutathiona peroxidase, que desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase redox. Portanto, para uma compreensão mais abrangente do perfil redox cerebral, mais experimentos precisam ser realizados. Outro aspecto a ser considerado é a composição das células cerebrais, que são ricas em PUFA's e necessitam dos mesmos para a comunicação por meio de impulsos nervosos. Nossos resultados corroboram com a literatura ao observarmos uma maior lipoperoxidação lipídica, enquanto há uma ausência de significados relevantes em relação à oxidação proteica. Porém, não podemos afirmar se o aumento de TBARS nos dois grupos dietéticos foi devido a uma maior susceptibilidade ou a uma maior abundância de ácidos graxos no cérebro, ou pela associação dos dois fatores. O que se pode observar é que, há uma predisposição a um dano oxidativo lipídico no cérebro e que o dano proteico, talvez necessite de um consumo a longo prazo para ser evidenciado.

5.4 Avaliação de Marcadores Inflamatórios Cerebrais

Gráfico 2 - Marcadores inflamatórios no cérebro de camundongos expostos a diferentes padrões de dieta por oito semanas.





Legenda: (A) IL-6 (B) TNF (C) IL-10. Os dados estão expressos em (A) mediana e intervalo interquartil e (B e C) média \pm desvio padrão e foram analisados pelas análises de variância (A) Kruskal-Wallis Test seguido de pós-teste de Dunns (B e C) one-way ANOVA seguido do pós-teste de Tukey ($n = 6$). Letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre os grupos. C: controle; HS: *High Sugar*; HF: *High Fat*. Fonte: Elaboração própria, 2024.

No cérebro, a IL-6 é produzida por astrócitos e pela micróglia e está relacionado tanto a neurogênese quanto a morte celular, sendo importante para a saúde do SNC, de forma que um desequilíbrio em sua produção pode contribuir para efeitos danosos (GREBENCIUCOVA; VANHAERENTS, 2023). O GRAF. 2A demonstra um aumento significativo de IL-6 no tecido cerebral de camundongos que receberam a dieta *high sugar* em comparação ao grupo controle ($p = 0,0250$). Já em relação à dieta *high fat*, comparada ao grupo controle, não houve aumento significativo dessa citocina. Estudo com camundongos alimentados com dieta rica em gordura (60% do VET total) por 30 semanas, ao contrário do nosso estudo, demonstram um aumento significativo de IL-6 no hipocampo desses animais, assim como de TNF- α (LEE *et al.*, 2024). Esse resultado parece estar relacionado ao consumo prolongado desse tipo de dieta, pois outro delineamento de 16 semanas com camundongos alimentados com gorduras saturadas advindas de banha de porco, observou o aumento significativo de TNF- α e também de IL-6 (PISTELL *et al.*, 2010).

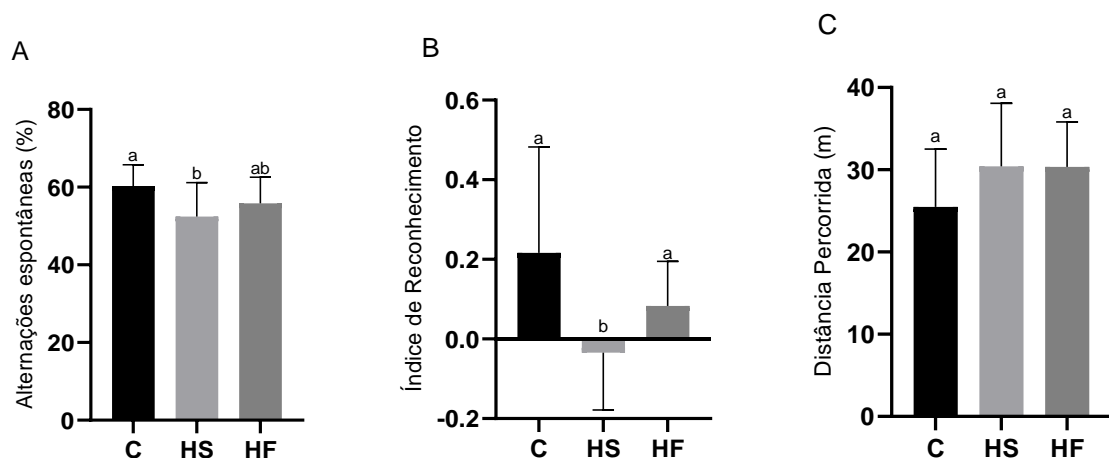
O GRÁF. 2B aponta para as concentrações de TNF- α , que foram significativamente aumentadas nos dois grupos de intervenção dietética em comparação ao grupo controle. Os níveis de TNF- α no hipocampo também se elevaram significativamente em estudos de curto prazo (de 3 a 10 dias) em que camundongos foram alimentados por dietas ricas em gorduras

saturadas ($\pm 30\%$ do VET total) provenientes de banha de porco (NAKANDAKARI *et al.*, 2019). Essa alteração também foi observada em ratos alimentados por dieta rica em banha de porco (60% do VET total) por 3 dias (ALGHAMDI, 2021). Esse marcador se mostra sensível a alterações a curto prazo, pois um estudo com 2 semanas em ratos alimentados com dieta rica em frutose (30% do VET), observou um aumento de TNF- α no hipocampo de ratos jovens e adultos anterior a mudanças na composição corporal (CIGLIANO *et al.*, 2018). Um excesso de TNF- α no SNC aumenta o processo inflamatório e também está associado a um declínio cognitivo e alteração nos processos de memória e aprendizado (BAUNE *et al.*, 2012).

Por fim, não houve alterações significativas nos níveis de IL-10 induzidos pelas dietas *high sugar* ou *high fat* (GRAF. 2C). Essa citocina é reconhecida por seu papel regulatório nos processos inflamatórios, agindo como uma citocina imunossupressora. No SNC, ela é liberada pela microglia e age na manutenção dos tecidos e o controle inflamatório (PORRO; CIANCIULLI; PANARO, 2020). Um estudo com dieta *high fat* obesogênica (60% do VET) por 7 semanas, corrobora com nossos achados e não identifica alterações significativas nos níveis de IL-10 no córtex cerebral de ratos Wistar. Vale destacar que a avaliação de citocinas imunoregulatórias e com ação anti-inflamatória não é amplamente presente nos estudos, o que prejudica um real entendimento do processo inflamatório cerebral para além do aumento do estímulo pró inflamatório.

5.5 Avaliação do Desempenho Cognitivo

Gráfico 3 - Análise do desempenho cognitivo de camundongos submetidos a diferentes padrões de dietas por oito semanas.



Legenda: (A) Teste de Labirinto em Y (B) Teste de Reconhecimento de Novo Objeto (C) Teste de Campo Aberto. Os dados estão expressos em média \pm desvio padrão e foram analisados pela análise de variância one-way ANOVA

seguido do pós-teste de Tukey (n = 6). Letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre os grupos. C: Controle; HS: *High Sugar*; HF: *High Fat*. Fonte: Elaboração própria, 2024.

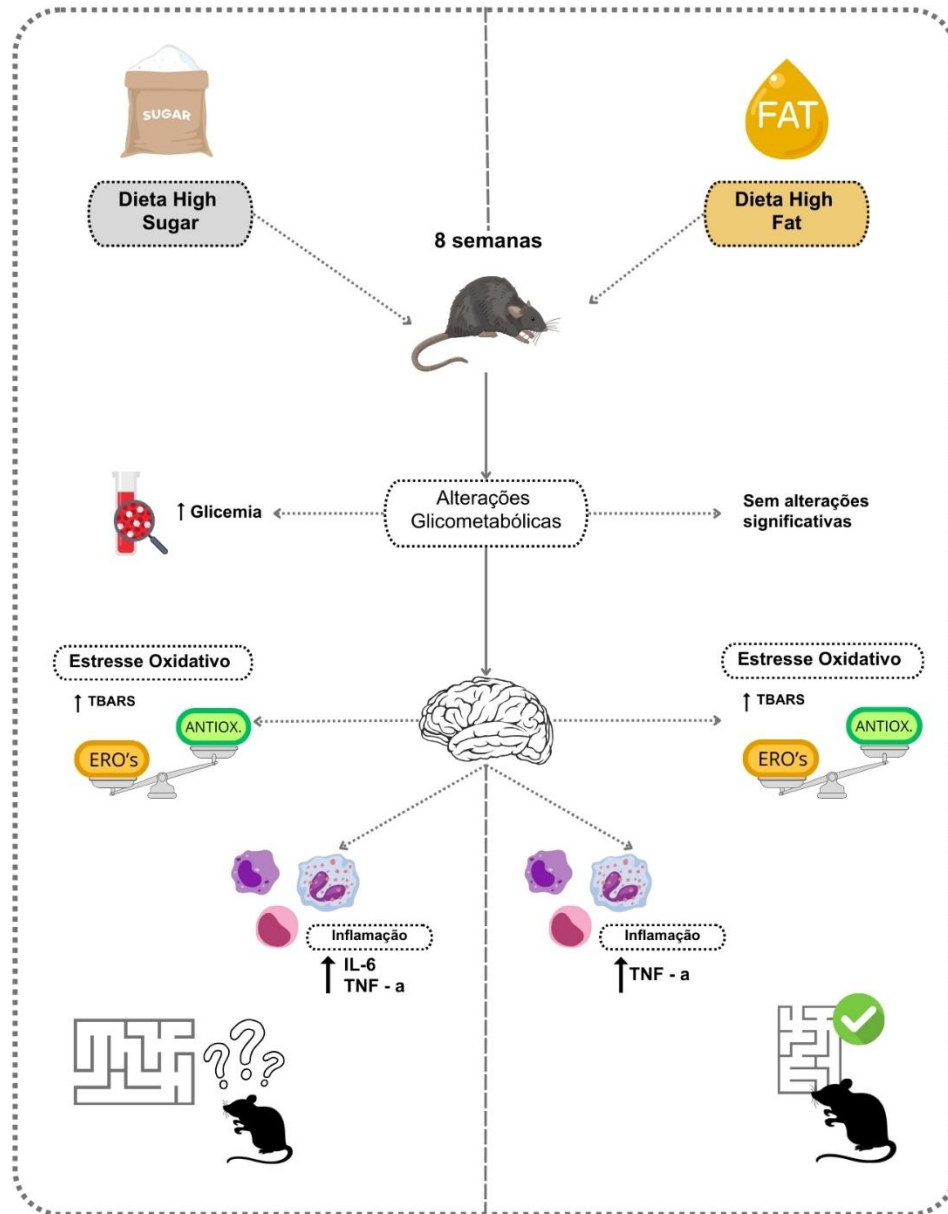
O GRAF. 3A, mostra os resultados do teste do labirinto em Y, o qual é usado para avaliar a memória espacial de curto prazo, observando o interesse dos camundongos em explorar os braços do labirinto que não foram visitados anteriormente. Camundongos que demonstram uma menor porcentagem de alternância entre os braços do labirinto indicam um déficit na memória espacial, refletindo um comprometimento na função do hipocampo. (KRAEUTER; GUEST; SARNYAI, 2019). Já o teste do reconhecimento de novos objetos (GRAF. 3B) é um teste que advém, exclusivamente, do interesse dos roedores pela exploração de novos objetos, ou seja, para tal tarefa é essencial que esse animal tenha a capacidade (memória) de se lembrar do objeto conhecido previamente (LEGER *et al.*, 2013). Desse modo, animais com baixo índice de reconhecimento, não foram capazes de distinguir o objeto conhecido do novo objeto, o que indica um prejuízo nas conexões cerebrais associadas à memória e ao reconhecimento.

O grupo alimentado com dieta rica em açúcares obteve um menor desempenho neurocognitivo, tanto no teste do labirinto em Y, quanto no teste de reconhecimento de novo objeto, em relação ao grupo controle. Dessa forma, entende-se que houve prejuízo na memória espacial de curto prazo e de reconhecimento de novos objetos e, conseqüentemente, um déficit neurocognitivo. Esses resultados podem ser justificados por uma possível redução nos níveis de BDNF induzido pela dieta rica em açúcares e, portanto, um comprometimento da neurogênese e neuroplasticidade dos camundongos. (POULOSE *et al.*, 2017). Entretanto, para confirmarmos esta hipótese devemos realizar a dosagem de BDNF no hipocampo destes animais. Um delineamento experimental que submeteu ratos a um consumo restrito de solução de glicose, por 2 horas por dia, também evidenciou uma redução significativa nos testes neurocognitivos como reconhecimento de local e reconhecimento de objeto e local, porém não apresentou redução significativa no desempenho cognitivo no teste de reconhecimento de um novo objeto (ABBOTT *et al.*, 2016).

Por outro lado, o grupo de animais alimentados com dietas ricas em gorduras não apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo controle nos testes de desempenho cognitivo. Outros estudos com avaliação de efeitos cognitivos em camundongos C657B/6J, submetidos à dieta *high fat* por duas semanas, apesar de utilizarem um maior teor de gordura na dieta (60% do valor calórico total), também não alcançaram resultados significativos no teste de reconhecimento de novo objeto (MCLEAN *et al.*, 2018). Um estudo com camundongos C657B/6J, alimentado por 8 semanas, com uma dieta considerada com teor moderado (45% do

valor calórico total) de gorduras, apresentou prejuízos significativos na proporção de alterações espontâneas dos camundongos submetidos ao teste do labirinto em T (ARNOLD *et al.*, 2014). Ambos estudos, apresentaram maiores proporções de gordura na dieta e também não especificaram o tipo de gordura utilizado, o que poderia justificar os resultados controversos. Analisando os resultados em conjunto, podemos inferir que, após 8 semanas de exposição a dietas obesogênicas, apenas a dieta rica em sacarose induziu alterações cognitivas nos animais. Isso sugere que uma quantidade maior de lipídios na dieta pode ser necessária para induzir mudanças cognitivas dentro da mesma janela temporal. A O GRAF. 1C indica que não houve diferença significativa entre os grupos em relação à distância percorrida. Este teste é utilizado como um controle para avaliar as capacidades motoras dos animais e confirma que as alterações cognitivas observadas no grupo HS foram devido a prejuízos cognitivos e não por uma menor atividade motora dos animais.

Figura 5: Resumo dos resultados obtidos com a dieta *High Sugar* e *High Fat* por 8 semanas.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

Por fim, os resultados obtidos neste trabalho, resumidos na FIG. 5 indicam que, antes mesmo de alterações metabólicas significativas ou do aumento expressivo de peso e tecido adiposo, já ocorre um comprometimento cognitivo em animais alimentados com dietas ricas em sacarose por 8 semanas. Observou-se que esse padrão dietético aumentou a glicemia, aumentou os níveis de TBARS no cérebro, assim como os níveis de citocinas pró inflamatórias como o TNF- α e IL-6. Em contrapartida, os resultados obtidos com a dieta rica em banha de porco não demonstraram o mesmo impacto cognitivo, apresentando apenas um aumento de TBARS e TNF- α . Nesse sentido, 8 semanas foram suficientes para desencadear alterações

específicas no tecido cerebral, mas insuficientes para evidenciar as demais alterações metabólicas esperadas com esse padrão dietético. Dessa forma, podemos concluir que a dieta rica em sacarose tem um maior potencial para piorar o desempenho cognitivo a curto prazo em comparação com a dieta rica em banha de porco.

Uma hipótese que pode ser utilizada para diferenciar a ação desses dois macronutrientes nos efeitos cognitivos é uma possível ação da microbiota intestinal como facilitadora do estresse oxidativo e inflamação cerebral e que, portanto, pode corroborar com a piora no desempenho cognitivo. Porém, para avaliar essa hipótese seria necessário análises de microbiota para constatar se houve uma disbiose induzida pela dieta rica em açúcares em comparação a dieta rica em gorduras. Além disso, é importante ressaltar os obstáculos encontrados durante a realização desse trabalho, como a impossibilidade de utilização da dieta rica em frutose no delineamento experimental. Esse monossacarídeo é mais utilizado em produtos alimentícios e tem efeitos metabólicos negativos mais proeminentes do que a própria glicose, porém, devido a sua instabilidade na temperatura ambiente e nos padrões da dieta elaborada nesse projeto, não foi possível a sua utilização pois uma dieta instável poderia comprometer a aceitação pelos animais e também a quantificação do consumo.

Ademais, há uma grande variedade de padrões dietéticos oferecidos: dietas obesogênicas ricas em gordura e açúcares associados, dietas padrão enriquecidas com alimentos prontos (dieta de cafeteria), sacarose/ frutose oferecidas em conjunto com a água ou em injeções, que dificultam a comparação dos resultados que obtivemos neste trabalho. Portanto, o principal desafio deste estudo foi a ausência de padronização nas metodologias apresentadas na literatura. Em relação ao padrão dietético rico em gorduras, este é muito utilizado na indução de obesidade, resistência à insulina e a síndrome metabólica, com alto teor calórico e % do valor calórico na forma de gorduras, o que gera ganho de peso e prejudica a avaliação qualitativa da dieta. Desse modo, boa parte das alterações metabólicas, inflamatórias e de estresse oxidativo, são associadas à doença de base e não à qualidade da dieta em si. O fato dessa dieta também ser utilizada para esses fins, nos garante um maior número de estudos em relação às dietas ricas em açúcares, pois essa dieta é de mais fácil manipulação do que as dietas ricas em sacarose ou frutose.

No que se refere ao tempo, ele também é uma variável que impacta diretamente os resultados dos experimentos em animais e que também compromete o fator comparativo. Existem estudos que avaliam desde um efeito agudo de poucos dias, até trabalhos que realizam a avaliação das alterações induzidas por dieta em meses. Assim, selecionar os desfechos que seriam utilizados e levados em consideração na avaliação dos nossos resultados foi,

particularmente, desafiador. Em relação aos efeitos inflamatórios e de estresse oxidativo cerebral, também nos deparamos com a dificuldade de encontrar estudos com um delineamento similar no que diz respeito a avaliação desses parâmetros. O uso de exames de imagem (Pet Scan) e da avaliação da expressão de RNA mensageiro dos genes de citocinas inflamatórias, não nos permitiram avaliar comparativamente alguns estudos, já que não se tratava da mesma avaliação metodológica.

Ademais, o efeito observado pela dieta *high sugar* nesse trabalho, apesar de satisfatório, precisa ser mais bem elucidado. A composição da nossa dieta, rica em sacarose e, portanto, glicose e frutose, permite questionamentos acerca de qual componente induziu as alterações observadas, ou se estas, foram resultado de uma ação sinérgica entre os dois monossacarídeos. Este é um fator positivo e de destaque neste trabalho, que busca entender o papel desses macronutrientes isoladamente em relação aos seus efeitos metabólicos, antes mesmo de induzir doenças metabólicas significativas. Avaliar os déficits cognitivos antes das alterações metabólicas que são facilmente identificáveis nos permite iniciar uma discussão sobre a qualidade de vida que precede o surgimento das doenças propriamente ditas. Isso também ressalta a importância da qualidade da alimentação para além do VET e do ganho de peso.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nos permitem concluir que a dieta *high sugar* está relacionada a uma piora da cognição, hiperglicemia e uma inflamação mais exacerbada em camundongos C57BL/6 quando comparado à dieta controle e *high fat* no período de 8 semanas. Porém, essas alterações não foram acompanhadas de ganho de peso e de tecido adiposo.

Por fim, cabe destacar a importância de mais estudos com dietas isocalóricas para avaliação dos macronutrientes isoladamente e seus efeitos neurocognitivos. Assim, será possível compreender melhor o papel de açúcares e gorduras no desenvolvimento do estresse oxidativo, inflamação e prejuízos neurocognitivos em estudos pré-clínicos.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, K. N. *et al.* Sex-specific effects of daily exposure to sucrose on spatial memory performance in male and female rats, and implications for estrous cycle stage. **Physiology and Behavior**, v. 162, p. 52–60, 2016. Disponível em: <https://10.1016/j.physbeh.2016.01.036>. Acesso em: 17 mar. 2024.
- ABBOTT, K. N. *et al.* The effect of high fat, high sugar, and combined high fat-high sugar diets on spatial learning and memory in rodents: A meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** Elsevier Ltd, v. 107, p 399 – 421, 2019. Disponível em: <https://10.1016/j.neubiorev.2019.08.010>. Acesso em: 7 mar. 2024.
- ABBOTT, N. J. RÖNNBÄCK, L.; HANSSON, E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 41–53, 2006. Disponível em: <https://doi:10.1038/nrn1824>. Acesso em: 24 de ago. 2024.
- ALGHAMDI, B. S. The Effect of Short-Term Feeding of a High-Coconut Oil or High-Fat Diet on Neuroinflammation and the Performance of an Object–Place Task in Rats. **Neurochemical Research**, v. 46, n. 2, p. 287–298, 2021. Disponível em: <https://10.1007/s11064-020-03163-3>. Acesso em: 24 de ago. 2024
- ARAÚJO, N. P. S. **Avaliação do potencial terapêutico da quercetina sobre o desequilíbrio redox e inflamação em células e camundongos expostos à fumaça de cigarro.** 2021. Tese (Doutorado em Bioquímica Metabólica e Fisiológica) - Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2021.
- ARNOLD, S. E. *et al.* High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. **Neurobiology of Disease**, v. 67, p. 79–87, 2014. Disponível em: <https://10.1016/j.nbd.2014.03.011>. Acesso em: 17 mar. 2024.
- AUBERVAL, N. *et al.* Metabolic and oxidative stress markers in Wistar rats after 2 months on a high-fat diet. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, 2014. Disponível em: <https://10.1186/1758-5996-6-130>. Acesso em: 20 mar. 2024.
- BAUNE, B. T. *et al.* Tumour necrosis factor - ALPHA mediated mechanisms of cognitive dysfunction. **Translational Neuroscience**, v. 3, n. 3, p. 263–277, 2012. Disponível em: <https://10.2478/s13380-012-0027-8>. Acesso em: 24 ago.2024
- BERG, J. M. *et al.* Carboidratos. **Bioquímica**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021, cap. 11, p 344 – 374. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738224/>. Acesso em: 05 fev. 2024.
- BUETTNER, R.; SCHÖLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity**, v. 15, n. 4, p 798 – 808, 2007. Disponível em: <https://10.1038/oby.2007.608>. Acesso em: 17 mar. 2024.
- CHAUDHARY, P. *et al.* Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. **Frontiers in Chemistry**, Frontiers Media S.A., v. 11, 2023. Disponível em: <https://10.3389/fchem.2023.1158198>. Acesso em: 02 set. 2024.

- CIGLIANO, L. *et al.* Short-Term Fructose Feeding Induces Inflammation and Oxidative Stress in the Hippocampus of Young and Adult Rats. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 4, p. 2869–2883, 2018. Disponível em: <https://10.1007/s12035-017-0518-2>. Acesso em: 01 set. 2024.
- CIOFFI, F. *et al.* Fructose-rich diet affects mitochondrial DNA damage and repair in rats. **Nutrients**, v. 9, n. 4, 2017. Disponível em: <https://10.3390/nu9040323>. Acesso em: 17 ago. 2024
- CLEMENTE-SUÁREZ, V. J. *et al.* Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review. **Nutrients Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, v.15 (12): 2749, 2023. Disponível em: <https://10.3390/nu15122749>. Acesso em: 26 dez. 2023.
- COLLINS, S. *et al.* Genetic vulnerability to diet-induced obesity in the C57BL/6J mouse: Physiological and molecular characteristics. **Physiology and Behavior**, v. 81, n. 2, p. 243–248, 2004. Disponível em: <https://10.1016/j.physbeh.2004.02.006>. Acesso em: 25 ago. 2024.
- DEMIRCI-ÇEKİÇ, S. *et al.* Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. **Elsevier B.V.**, v. 209, 2022. Disponível em: <https://10.1016/j.jpba.2021.114477>. Acesso em: 30 dez. 2023.
- DRAPER, H. H. *et al.* A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 15, n. 4, p. 353–363, 1993. Disponível em: [https://10.1016/0891-5849\(93\)90035-S](https://10.1016/0891-5849(93)90035-S). Acesso em: 17 ago. 2024.
- DREWNOWSKI, A. Nutrient density: Addressing the challenge of obesity. **British Journal of Nutrition**, v. 120, n. s1, p. S8–S14, 2018. Disponível em: <https://10.1017/S0007114517002240>. Acesso em: 05 mar. 2024.
- EGBUJOR, M. C. *et al.* The Role of Organosulfur Compounds as Nrf2 Activators and Their Antioxidant Effects. **Antioxidants, MDPI**, v. 11(7), 2022. Disponível em: <https://10.3390/antiox11071255>. Acesso em: 31 ago. 2024.
- FALOMIR-LOCKHART, L. J. *et al.* Fatty acid signaling mechanisms in neural cells: Fatty acid receptors. **Frontiers in Cellular Neuroscience, Frontiers Media S.A.**, v. 13: 162, 2019. Disponível em: <https://10.3389/fncel.2019.00162>. Acesso em: 30 nov. 2023.
- GARCÍA-RODRÍGUEZ, D.; GIMÉNEZ-CASSINA, A. Ketone Bodies in the Brain Beyond Fuel Metabolism: From Excitability to Gene Expression and Cell Signaling. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 14:732120, 2021. Disponível em: <https://10.3389/fnmol.2021.732120>. Acesso em: 29 nov. 2023.
- GREBENCIUCOVA, E.; VANHAERENTS, S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. **Frontiers in Immunology, Frontiers Media SA**, v. 14, 2023. Disponível em: <https://10.3389/fimmu.2023.1255533>. Acesso em: 25 ago. 2024.
- GRIMM, A.; ECKERT, A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. **Journal of Neurochemistry**, v. 143, n. 4, p. 418–431, 2017. Disponível em: <https://10.1111/jnc.14037>. Acesso em: 25 ago. 2024.
- HANNOU, S. A. *et al.* Fructose metabolism and metabolic disease. **Journal of Clinical Investigation American Society for Clinical Investigation**, v. 128 (2), p. 545-555, 2018. Disponível em: <https://10.1172/JCI96702>. Acesso em: 25 ago. 2024.

- HASSAN, W. *et al.* Association of Oxidative Stress with Neurological Disorders. **Current Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 6, p. 1046–1072, 2021. Disponível em: <https://10.2174/1570159x1966621111141246>. Acesso em: 02 set. 2024.
- HWALLA, N.; JAAFAR, Z. Dietary management of obesity: A review of the evidence. **Diagnostics, MDPI**, v. 11 (1), 24, 2021. Disponível em: <https://10.3390/diagnostics11010024>. Acesso em: 30 nov. 2023.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares**. Estatísticas: Sociais: Saúde. Brasil, 2023.
- JENSEN, N. J. *et al.* Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8767, 2020. Disponível em: <https://10.3390/ijms21228767>. Acesso em: 15 ago. 2024.
- JENSEN, T. *et al.* Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Hepatology, Elsevier B.V.**, v. 68 (5), p. 1063-1065, 2018. Disponível em: <https://10.1016/j.jhep.2018.01.019>. Acesso em: 17 ago. 2024.
- Jl, Y. *et al.* Insights into diet-associated oxidative pathomechanisms in inflammatory bowel disease and protective effects of functional amino acids. **Nutrition Reviews**, v.1(1), p. 95-113, 2023. Disponível em: <https://10.1093/nutrit/nuac039>. Acesso em: 17 ago. 2024.
- KO, J. W. *et al.* Doenjang, a Korean traditional fermented soybean paste, ameliorates neuroinflammation and neurodegeneration in mice fed a high-fat diet. **Nutrients**, v. 11, n. 8, 2019. Disponível em: <https://10.3390/nu11081702>. Acesso em: 21 mar. 2024.
- KRAEUTER, A. K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. **Methods in Molecular Biology**. v. 1916, p. 105–111, 2019. Disponível em: https://10.1007/978-1-4939-8994-2_10. Acesso em: 12 mar. 2024.
- MATHERS, J. C. Digestão e Metabolismo de Lipídios. *In*: LANHAM-NEW, S. *et al.* (orgs.). *Introdução à Nutrição Humana*, 3ª Edição. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022, cap. 9, p 194 – 236. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738835/>. Acesso em: 07 fev. 2024.
- LEE, J. *et al.* Intermittent Fasting Reduces Neuroinflammation and Cognitive Impairment in High-Fat Diet-Fed Mice by Downregulating Lipocalin-2 and Galectin-3. **Nutrients**, v. 16, n. 1, 2024. Disponível em: <https://10.3390/nu16010159>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- LEGER, M. *et al.* Object recognition test in mice. **Nature Protocols**. v. 8, n. 12, p. 2531–2537, 2013. Disponível em: <https://10.1038/nprot.2013.155>. Acesso em: 12 mar. 2024.
- LEVINE, R. L. *et al.* Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. **Methods in enzymology**, v. 233, p. 346–357, 1994. Disponível em: [https://10.1016/S0076-6879\(94\)33040-9](https://10.1016/S0076-6879(94)33040-9). Acesso em: 17 ago. 2024.
- MA, X. *et al.* Excessive intake of sugar: An accomplice of inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022. Disponível em: <https://10.3389/fimmu.2022.988481>. Acesso em: 17 ago. 2024.
- MALESZA, I. J. *et al.* High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: A narrative review. **Cells**, v. 10, n. 11, 2021. Disponível em: <https://10.3390/cells10113164>. Acesso em: 05 mar. 2024.

- MATSUZAWA-NAGATA, N. *et al.* Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 57, n. 8, p. 1071–1077, 2008. Disponível em: <https://10.1016/j.metabol.2008.03.010>. Acesso em: 16 mar. 2024.
- MCGRATTAN, A. M. *et al.* Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. **Current Nutrition Reports**, v. 8, n. 2, p. 53-65, 2019. Disponível em: <https://10.1007/s13668-019-0271-4>. Acesso em: 30 nov. 2023.
- MCLEAN, F. H. *et al.* Rapid and reversible impairment of episodic memory by a high-fat diet in mice. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 2018. Disponível em: <https://10.1038/s41598-018-30265-4>. Acesso em: 16 mar. 2024.
- MELO, H. M.; SANTOS, L. E.; FERREIRA, S. T. Diet-Derived Fatty Acids, Brain Inflammation, and Mental Health. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, n. 265, 2019. Disponível em: <https://10.3389/fnins.2019.00265>. Acesso em: 30 nov. 2023.
- MERGENTHALER, P. *et al.* Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. **Trends in Neurosciences**, v. 36, n. 10, p. 587–597, 2013. Disponível em: <https://10.1016/j.tins.2013.07.001>. Acesso em: 30 de ago. 2024.
- MERINO, B. *et al.* Intestinal fructose and glucose metabolism in health and disease. **Nutrients**, v. 12, n.1, 2020. Disponível em: <https://10.3390/nu12010094>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- MUKWEVHO, E.; FERREIRA, Z.; AYELESO, A. Potential role of sulfur-containing antioxidant systems in highly oxidative environments. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 19376- 19389, 2014. Disponível em: <https://10.3390/molecules191219376>. Acesso em: 02 set. 2024.
- NAKANDAKARI, S. C. B. R. *et al.* Short-term high-fat diet modulates several inflammatory, ER stress, and apoptosis markers in the hippocampus of young mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 79, p. 284–293, 2019. Disponível em: <https://10.1016/j.bbi.2019.02.016>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- NELSON, D. L.; COX, M. M.; HOSKINS, A. A. Glicólise, gliconeogênese e a via das pentoses-fosfato. **Princípios de bioquímica de Lehninger. V.1.** Porto Alegre: Grupo A, 2022, cap. 14, p 509 - 555. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558820703/>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- NOBLE, E. E. *et al.* Gut microbial taxa elevated by dietary sugar disrupt memory function. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, 2021. Disponível em: <https://10.1038/s41398-021-01309-7>. Acesso em: 01 nov. 2023.
- NOBLE, E. E.; KANOSKI, S. E. Early life exposure to obesogenic diets and learning and memory dysfunction. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, v. 9, p. 7-14, 2016. Disponível em: <https://10.1016/j.cobeha.2015.11.014>. Acesso em: 30 out. 2023.
- PEPE, R. B. *et al.* (coord.). **Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade: departamento de nutrição da Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica (ABESO - 2022)**. 1. ed. São Paulo: Abeso, 2022.
- PEREIRA, J. L. *et al.* Ganho de peso e alterações metabólicas em camundongos submetidos à dieta hiperlipídica. **Ciência & Saúde**, v. 11, n. 1, p. 51, 2018. Disponível em: <https://10.15448/1983-652x.2018.1.27672>. Acesso em: 25 ago. 2024.

- PISTELL, P. J. *et al.* Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 219, n. 1–2, p. 25–32, 2010. Disponível em: <https://10.1016/j.jneuroim.2009.11.010>. Acesso em: 15 mar. 2024.
- PORRO, C.; CIANCIULLI, A.; PANARO, M. A. The regulatory role of IL-10 in neurodegenerative diseases. **Biomolecules**, v. 10, n. 7, p. 1-15, 2020. Disponível em: <https://10.3390/biom10071017>. Acesso em: 15 mar. 2024.
- POULOSE, S. M. *et al.* **Nutritional factors affecting adult neurogenesis and cognitive function.** **Advances in Nutrition**, v. 8, n. 6, p. 804-8011, 2017. Disponível em: <https://10.3945/an.117.016261>. Acesso em: 16 mar. 2024.
- RAJENDRAN, P. *et al.* Antioxidants and human diseases. **Clinica Chimica Acta**, v. 436, p. 332-347, 2014. Disponível em: <https://10.1016/j.cca.2014.06.004>. Acesso em: 02 set. 2024.
- REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76: A Rodent Diet. **The Journal of Nutrition**, v. 123, n. 11, p. 1939–1951, 1993. Disponível em: <https://10.1093/jn/123.11.1939>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- SAIYASIT, N. *et al.* Chronic high-fat diet consumption induces an alteration in plasma/brain neurotensin signaling, metabolic disturbance, systemic inflammation/oxidative stress, brain apoptosis, and dendritic spine loss. **Neuropeptides**, v. 82, 2020. Disponível em: <https://10.1016/j.npep.2020.102047>. Acesso em: 30 nov. 2023.
- SAMODIEN, E. *et al.* Diet-induced hypothalamic dysfunction and metabolic disease, and the therapeutic potential of polyphenols. **Molecular Metabolism**, v. 27, p 1-10, 2019. Disponível em: <https://10.1016/j.molmet.2019.06.022>. Acesso em: 07 mar. 2024.
- SANIOTO, S. M. L. Fisiologia do Sistema Digestório. *In*: AIRES, M. (org.). Fisiologia, 5ª Edição. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018, cap. 8, p 917 - 1035. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527734028/>. Acesso em: 06 fev. 2024.
- SHENG, Z.-H.; CAI, Q. Mitochondrial transport in neurons: impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 2, p. 77–93, 2012. Disponível em: <https://10.1038/nrn3156>. Acesso em: 29 de ago. 2024.
- SIINO, V. *et al.* Obesogenic Diets Cause Alterations on Proteins and Theirs Post-Translational Modifications in Mouse Brains. **Nutrition and Metabolic Insights**, v. 14, 2021. Disponível em: <https://10.1177/11786388211012405>. Acesso em: 20 mar. 2024.
- SPAGNUOLO, M. S.; IOSSA, S.; CIGLIANO, L. Sweet but Bitter: Focus on Fructose Impact on Brain Function in Rodent Models. **Nutrients**, v. 13, n.1, 2020. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3390/nu13010001>. Acesso em: 17 ago. 2024.
- SUN, S. *et al.* High sucrose diet-induced dysbiosis of gut microbiota promotes fatty liver and hyperlipidemia in rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 93, 2021. Disponível em: <https://10.1016/j.jnutbio.2021.108621>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- TAN, B. L.; NORHAIZAN, M. E. Effect of high-fat diets on oxidative stress, cellular inflammatory response and cognitive function. **Nutrients**, v.11, n. 11, 2019. Disponível em: <https://10.3390/nu11112579>. Acesso em: 07 jan. 2024.

- TSAN, L. *et al.* Western Diet Consumption During Development: Setting the Stage for Neurocognitive Dysfunction. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 2021. Disponível em: <https://10.3389/fnins.2021.632312>. Acesso em: 02 nov. 2023.
- WANG, Y. X. *et al.* Hypolipidemic and antioxidative effects of aqueous enzymatic extract from rice bran in rats fed a high-fat and -cholesterol diet. **Nutrients**, v. 6, n. 9, p. 3696–3710, 2014. Disponível em: <https://10.3390/nu6093696>. Acesso em: 20 mar. 2024.
- WITEK, K.; WYDRA, K.; FILIP, M. A High-Sugar Diet Consumption, Metabolism and Health Impacts with a Focus on the Development of Substance Use Disorder: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 14, 2022. Disponível em: <https://10.3390/nu14142940>. Acesso em: 07 jan. 2024.
- XIA, Q. SONG *et al.* Berberine reduces hepatic ceramide levels to improve insulin resistance in HFD-fed mice by inhibiting HIF-2 α . **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 150, 2022. Disponível em: <https://10.1016/j.biopha.2022.112955>. Acesso em: 30 ago. 2024.
- YONAMINE, C. Y. *et al.* Glucose Transport and Utilization in the Hippocampus: From Neurophysiology to Diabetes-Related Development of Dementia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 22, 2023. Disponível em: <https://10.3390/ijms242216480>. Acesso em: 16 mar. 2024.
- ZHANG, L. *et al.* Diet-induced metabolic disturbances as modulators of brain homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1792, n. 5, p. 417-422, 2009. Disponível em: <https://10.1016/j.bbadis.2008.09.006>. Acesso em: 19 mar. 2024.
- ZUBIRÍA, M. G. *et al.* Long-term fructose intake increases adipogenic potential: Evidence of direct effects of fructose on adipocyte precursor cells. **Nutrients**, v. 8, n. 4, 2016. Disponível em: <https://10.3390/nu8040198>. Acesso em: 19 mar. 2024.