

**UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

**Arthur Rocha Gomes**

**EFEDRINA ALTERA A ANSIEDADE E LOMOCOÇÃO DE RATOS WISTAR  
TRATADOS DESDE A LACTAÇÃO COM DIETAS DE CAFETERIA OU  
RESTRICÇÃO CALÓRICA**

**Diamantina**

**2016**



**Arthur Rocha Gomes**

**EFEDRINA ALTERA A ANSIEDADE E LOMOCOÇÃO DE RATOS WISTAR  
TRATADOS DESDE A LACTAÇÃO COM DIETAS DE CAFETERIA OU  
RESTRICÇÃO CALÓRICA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Ricardo Stuckert Seixas  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Tania Regina Riul

**Diamantina**

**2016**

Ficha Catalográfica – Serviço de Bibliotecas/UFVJM  
Bibliotecário Anderson César de Oliveira Silva, CRB6 – 2618.

G633e      Gomes, Arthur Rocha  
              Efedrina altera a ansiedade e locomoção de ratos Wistar tratados desde a lactação com dietas de cafeteria ou restrição calórica / Arthur Rocha Gomes. – Diamantina, 2017.  
              113 p. : il.

              Orientador: Sérgio Ricardo Stuckert Seixas  
              Coorientador: Tania Regina Riul

              Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, 2016.

              1. Dieta de cafeteria. 2. Dieta de restrição. 3. Ansiedade.  
              4. Locomoção. 5. Dopamina. I. Título. II. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

**CDD 615**

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**Arthur Rocha Gomes**

**EFEDRINA ALTERA A ANSIEDADE E LOMOCOÇÃO DE RATOS WISTAR  
TRATADOS DESDE A LACTAÇÃO COM DIETAS DE CAFETERIA OU  
RESTRICÇÃO CALÓRICA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Ricardo Stuckert Seixas

Data de aprovação \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Prof. Dra. Tania Regina Riul  
Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde - UFVJM

---

Prof. Dr. Antonio Sousa Santos  
Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde - UFVJM

---

Prof. Dr. Hércules Ribeiro Leite  
Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde - UFVJM

**Diamantina**

“Canalize a sua raiva em motivação”.  
*Autor Desconhecido*

## RESUMO

O objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos da efedrina no comportamento de ratos tratados com ração padrão (comercial), dieta de cafeteria ou dieta de restrição calórica desde a lactação. Foram utilizadas 12 ninhadas de ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*). Os animais foram alojados em gaiolas individuais, sob condições padrões (umidade natural; temperatura de  $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ ; e ciclo claro/escuro de 12 horas). Os ratos machos de cada ninhada formaram, da lactação até a fase adulta, os grupos: Controle (C) – receberam ração padrão e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – receberam 50% da ração consumida pelo grupo Controle e água *ad libitum* (n = 24). Entre o 113º e o 117º dia de vida, os animais foram subdivididos (n = 12) para receberem tratamento com salina (C, CAF e R) ou efedrina (C-E, CAF-E e R-E) e realizarem os testes comportamentais. No 118º foram anestesiados e eutanasiados por exsanguinação. Foram avaliados: o peso corporal, ganho de peso, consumo de ração, ingestão calórica, coeficiente de eficiência alimentar, comprimento naso-anal e índice de massa corporal; peso dos órgãos e tecido adiposo abdominal; comprimento do fêmur e tíbia, e teor de minerais totais; teores de colesterol total e frações, triacilglicerol e glicemia do soro; teor de lipídios, colesterol total e triacilglicerol do fígado; e os efeitos no comportamento pelos testes Labirinto em Cruz Elevado (LCE) e Campo Aberto. O grupo CAF demonstrou maior ingestão calórica, configurando em maior CEA e acúmulo de tecido adiposo abdominal, além de uma tendência em aumento do peso e do IMC. Ademais, CAF obteve elevação dos níveis de triacilglicerol plasmático e hepático, que possivelmente foram fatores responsáveis pelo aumento do tecido adiposo. Ao mesmo tempo, houve uma relação ruim entre as frações do colesterol plasmático (HDL-c, LDL-c e VLDL-c), com desenvolvimento de dislipidemia. Portanto, a dieta de cafeteria foi capaz de reproduzir um modelo de obesidade humana e de síndrome metabólica em CAF. Os animais de dieta de restrição obtiveram menor peso corporal e dos órgãos, apresentando ainda retardo no crescimento (menor CNA, da tíbia e do fêmur), e menores valores de IMC. O quadro nutricional desse grupo de animais indica que foi possível desenvolver um modelo de desnutrição. O grupo CAF obteve maior número de entradas nos braços fechados do LCE e uma tendência em atravessar maior número de quadrantes no início do teste de Campo Aberto, sugerindo aumento da locomoção. A efedrina proporcionou: maior número de entradas nos braços fechados; de entradas e tempo de permanência nos braços abertos do LCE; maior número de entradas, tempo de permanência no centro do e número de quadrantes atravessados no campo aberto; para ambos os

tratamentos (CAF-E e R-E), sugerindo um efeito ansiolítico e de aumento da locomoção. As alterações no comportamento frente à efedrina indicam que os animais CAF e R possuem uma alteração no sistema dopaminérgico, que culmina com aumento do efeito ansiolítico e de locomoção da droga.

**Palavras chave:** Dieta de cafeteria. Dieta de restrição. Ansiedade. Locomoção. Dopamina.

## ABSTRACT

The objective of this work was to evaluate the effects of ephedrine on the behavior of rats treated with standard (commercial) chow, cafeteria diet or caloric restriction diet since lactation. Twelve litters of Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were used. The animals were housed in individual cages under standard conditions (natural humidity, temperature of 23 ° C  $\pm$  2 and light / dark cycle of 12 hours). The male rats of each litter formed, from lactation to adulthood, the following groups: Control (C) - received standard chow and water *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) - received cafeteria diet and water *ad libitum* (n = 24); Restriction (R) - received 50% of the chow consumed by the Control group and water *ad libitum* (n = 24). Between the 113th and 117th days of life, the animals were subdivided (n = 12) to receive treatment with saline (C, CAF and R) or ephedrine (C-E, CAF-E and R-E) and perform behavioral tests. At 118th, they were anesthetized and euthanized by exsanguination. Body weight, weight gain, feed intake, caloric intake, food efficiency coefficient, naso-anal length and body mass index; weight of organs and abdominal adipose tissue; Length of femur and tibia, and total mineral content; levels of total cholesterol and fractions, triacylglycerol and serum glycemia; lipid content, total cholesterol and triacylglycerol of the liver; and effects on behavior through the Elevated Plus Maze (EPM) and Open Field tests were evaluated. The CAF group demonstrated a higher caloric intake, resulting in an increased CEA and abdominal adipose tissue accumulation, in addition to an increasing tendency of weight and BMI. In addition, CAF obtained an elevation in plasma and hepatic triacylglycerol levels, which were possibly responsible for the increase in adipose tissue. At the same time, there was a great relationship between fractions of plasma cholesterol (HDL-c, LDL-c and VLDL-c), with development of dyslipidemia. Therefore, the cafeteria diet was able to reproduce a model of human obesity and metabolic syndrome in CAF. Restriction diet animals had lower body and organ weight, with slower growth (lower CNA, tibia and femur), and lower BMI values. The nutritional picture of this group of animals indicates that it was possible to develop a model of malnutrition. The CAF group had a higher number of entries in the closed arms of the EPM and a tendency to cross more quadrants at the beginning of the Open Field test, suggesting an increase in locomotion. Ephedrine provided: high number of entries in the closed arms; entries and length of stay in the open arms of the EPM; high number of entries, length of stay in the center and number of quadrants crossed in the open field; for both treatments (CAF-E and R-E), suggesting an anxiolytic effect and increased locomotion. Changes in the behavior against ephedrine indicate that the CAF and R animals have a change

in the dopaminergic system, which culminates with anxiolytic increase and locomotion of the drug.

**Keywords:** Cafeteria diet. Restriction diet. Anxiety. Locomotion. Dopamine.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Desenho experimental proposto para as fases de lactação, vida adulta e eutanásia dos animais .....	45
Figura 2 – Labirinto em Cruz Elevado .....	48
Figura 3 – Arena de Campo Aberto .....	49
Gráfico 1 – Consumo de ração (A) e peso corporal (B) dos animais durante as 13 semanas de tratamento pós-lactação .....	52
Gráfico 2 – Tecido adiposo abdominal (A) e Índice de adiposidade (B) após quatorze semanas de tratamento .....	55
Gráfico 3 – Glicose sanguínea após quatorze semanas de tratamento .....	56
Gráfico 4 – Colesterol total (A), HDL-c (B), LDL-c (C) e VLDL-c (D) plasmáticos após quatorze semanas de tratamento .....	57
Gráfico 5 – Índice aterogênico após quatorze semanas de tratamento .....	58
Gráfico 6 – Triacilglicerol plasmático após quatorze semanas de tratamento .....	58
Gráfico 7 – Número de entradas nos braços fechados (A), nos braços abertos (B); e relação de entradas nos braços fechados (C) e nos braços abertos (D).....	60
Gráfico 8 – Tempo nos braços fechados (A) e nos braços abertos (B); e relação do tempo nos braços fechados (C) e nos braços abertos (D) .....	61
Gráfico 9 – Número de entradas (A), e tempo gasto na zona central do Campo Aberto (B)...	63
Gráfico 10 – Número de entradas (A), e tempo total gasto na zona central do Campo Aberto (B) durante os 60 minutos de teste .....	64
Gráfico 11 – Número de quadrantes percorridos em função do tempo (A), e quadrantes percorridos durante os 60 minutos de teste no Campo Aberto (B) .....	65



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Composição química e densidade energética da ração comercial (Nuvilab <sup>®</sup> ) e da dieta de cafeteria.....	43
Tabela 2 – Consumo total de ração (CTR), Ingestão calórica total (ICT), Ganho de peso final (GPF), Coeficiente de eficiência alimentar (CEA), Comprimento naso-anal (CNA) e Índice de massa corporal (IMC) após treze semanas de tratamento .....	53
Tabela 3 – Peso absoluto do baço, coração, fígado, rins, suprarrenais e testículos após quatorze semanas de tratamento .....	53
Tabela 4 – Comprimento da tíbia, do fêmur e teor de minerais totais após quatorze semanas de tratamento .....	56
Tabela 5 – Lipídios totais, Colesterol Total (CH) e Triacilglicerol (TGH) hepáticos após quatorze semanas de tratamento .....	59
Tabela 6 – Número de <i>Rearing</i> , <i>Grooming</i> e <i>Head-dipping</i> no Labirinto em Cruz Elevado após quatorze semanas de tratamento.....	62
Tabela 7 – Número de <i>Rearing</i> e <i>Grooming</i> no Campo Aberto após quatorze semanas de tratamento .....	66



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
ANOVA	Análise de variância
C	Animais que receberam dieta padrão
CAF	Animais que receberam dieta de cafeteria
CAF-E	Animais que receberam dieta de cafeteria e injeção de efedrina
C-E	Animais que receberam dieta padrão e injeção de efedrina
CEA	Coefficiente de eficiência alimentar
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CH	Colesterol total hepático
CNA	Comprimento naso-anal
CT	Colesterol total sanguíneo
CTR	Consumo total de ração
DCNTs	Doenças crônicas não transmissíveis
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
GPF	Ganho de peso final
HDL-c	<i>High Density Lipoprotein</i>
IA	Índice aterogênico
IAD	Índice de adiposidade
ICT	Ingestão calórica total
IMC	Índice de Massa Corporal
LabNutrex	Laboratório de Nutrição Experimental
LCE	Labirinto em Cruz Elevado
LDL-c	<i>Low Density Lipoprotein</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
R	Animais que receberam dieta de restrição
R-E	Animais que receberam dieta de restrição e injeção de efedrina
SNC	Sistema Nervoso Central
TG	Triacilglicerol sanguíneo
TGH	Triacilglicerol hepático
UFVJM	Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha
UNICEF	<i>United Nations Children's Fund</i>
VLDL-c	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
<b>2.1 Objetivos específicos.</b> ....	<b>31</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1 Ansiedade e medo</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1.1 Modelos animais de ansiedade/medo</b> .....	<b>33</b>
<b>3.2 Neurogênese e agressões nutricionais</b> .....	<b>34</b>
<b>3.3 Obesidade</b> .....	<b>36</b>
<b>3.3.1 Modelo animal de obesidade: dieta de cafeteria</b> .....	<b>38</b>
<b>3.4 Desnutrição</b> .....	<b>39</b>
<b>3.4.1 Modelo animal de desnutrição: restrição calórica</b> .....	<b>40</b>
<b>3.5 Efedrina</b> .....	<b>41</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>43</b>
<b>4.1 Animais e desenho experimental</b> .....	<b>43</b>
<b>4.2 Avaliação biológica</b> .....	<b>45</b>
<b>4.2.1 Avaliações nutricionais</b> .....	<b>45</b>
<b>4.2.2 Avaliações dos órgãos e ossos</b> .....	<b>46</b>
<b>4.2.3 Bioquímica do sangue</b> .....	<b>46</b>
<b>4.2.4 Bioquímica do fígado</b> .....	<b>47</b>
<b>4.3 Avaliação comportamental</b> .....	<b>47</b>
<b>4.3.1 Labirinto em Cruz Elevado</b> .....	<b>47</b>
<b>4.3.2 Campo Aberto</b> .....	<b>49</b>
<b>4.4 Análise estatística</b> .....	<b>50</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>51</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>67</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	<b>84</b>

**REFERÊNCIAS ..... 87**



## 1 INTRODUÇÃO

A formação encefálica humana inicia-se ainda no período de gestação e vai até os primeiros anos de vida. É nesta fase que a maior parte do processo de neurogênese, seleção natural neuronal, migração a partir da zona ventricular e sinaptogênese ocorrem (STAHL, 2010).

No início da vida, o encéfalo fica mais susceptível a agressões vindas do ambiente, como as nutricionais, que dependendo da intensidade e/ou duração de exposição podem levar a um posterior comprometimento morfológico e cognitivo (GUEDES et al., 2004).

É imprescindível para todos os organismos vivos o consumo e a absorção de diversos tipos de nutrientes para que possam desenvolver suas funções vitais. Dessa forma, uma alimentação equilibrada é necessária para a obtenção de um estado nutricional adequado e para a evolução do Sistema Nervoso Central (SNC), estando envolvida nos processos de desenvolvimento celular e metabólico (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005; MORGANE et al., 1993).

As taxas de obesidade em fases iniciais da vida vêm aumentando proporcionalmente às disfunções neurológicas (ELSABBAGH et al., 2012; SULLIVAN et al., 2015). Há evidências de que a obesidade materna é um fator de risco para o desenvolvimento na prole de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (RODRIGUEZ, 2010), autismo (LI et al., 2015), esquizofrenia (KHANDAKER; DIBBEN; JONES, 2011), além de ansiedade e transtornos depressivos (VAN LIESHOUT; TAYLOR; BOYLE, 2011).

De acordo com relatório emitido pela *United Nations Children's Fund* (UNICEF), a desnutrição em crianças pode comprometer o processo de desenvolvimento cognitivo e diminuir a produtividade no indivíduo adulto (UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND, 2016). Até 2030, estima-se que a desnutrição será uma das principais causas de morte, podendo chegar até 250.000 por ano (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2014).

A desnutrição é um problema mais grave quando acomete recém-nascidos e crianças. Por estarem em um período de maior vulnerabilidade no desenvolvimento encefálico, estes podem ter, em virtude do processo de deficiência nutricional, alterações morfológicas, neuroquímicas, comportamentais e cognitivas (LEVITSKY; BARNES, 1972).

Uma das hipóteses que inter-relacionam o estado nutricional com as desordens comportamentais é a alteração na síntese e liberação de neurotransmissores no sistema

nervoso central (WRIGHT; LANGLEY-EVANS; VOIGT, 2011). Trabalhos prévios evidenciam que a síntese de neurotransmissores, além do número e a afinidade de alguns receptores de vários sistemas de neurotransmissão, como o da serotonina, dopamina, e do ácido gama-aminobutírico, podem sofrer alterações (ALMEIDA et al., 1996; PELEG-RAIBSTEIN; LUCA; WOLFRUM, 2012; WRIGHT et al., 2011).

Os estudos utilizando animais permitem a avaliação da interação entre o comportamento alimentar e processos cognitivos, através de um elevado nível de controle ambiental, que seriam impossíveis de serem realizados em seres humanos.

Testes comportamentais em ratos tratados desde o período pós-natal com dietas hipercalóricas demonstraram alterações significativas na ansiedade através do Labirinto em Cruz Elevado (LALANZA et al., 2014; WRIGHT; LANGLEY-EVANS; VOIGT, 2011), locomoção no Campo Aberto (SIVANATHAN et al., 2015; WARNEKE et al., 2014), memória no teste de reconhecimento de objetos (WRIGHT et al., 2014) além de memória e aprendizado no labirinto aquático de Morris (PAGE; JONES; ANDAY, 2013).

Já com relação aos estudos que utilizaram modelos de desnutrição precoce em ratos, foram evidenciados prejuízos nos processos de aprendizagem espacial e memória no labirinto aquático de Morris (FUKUDA et al., 2007; VALADARES et al., 2010), memória de reconhecimento no campo aberto (VALADARES et al., 2010), testes de comportamento social (BELLUSCIO et al., 2014), além de aumentarem a exploração dos braços abertos no labirinto em cruz elevado (CABRAL-FILHO; DE-OLIVEIRA, 2009; FRANÇOLIN-SILVA et al., 2006; RIUL et al., 1998; SOARES et al., 2013).

A efedrina é uma droga com ação de alfa e beta agonista adrenérgico, liberando noradrenalina de neurônios simpáticos, sendo conhecida também como um potente estimulador do sistema nervoso central. Sua característica estimulante é parecida com os efeitos das anfetaminas em humanos, envolvendo a liberação de dopamina (MARTIN et al., 1971).

Estudos na literatura comprovam que a efedrina é capaz de promover hiperlocomoção, hiperatividade e altos graus de estereotipia em animais em testes comportamentais (ANGRIST et al., 1977; WELLMAN et al., 1998).

Em virtude dos processos de alterações nutricionais que os animais irão passar desde o início da vida, com possível comprometimento dos níveis de neurotransmissores, de alguns receptores e de estruturas encefálicas, existe uma hipótese de que o tratamento com a efedrina tenha uma ação diferente do que é encontrado na literatura com animais eutróficos.

## **2 OBJETIVOS**

Avaliar o efeito da efedrina no comportamento de ratos tratados com ração padrão (comercial), dieta de cafeteria ou dieta de restrição proteico-calórica desde a lactação.

### **2.1 Objetivos específicos**

- Avaliar nutricionalmente os animais frente aos efeitos das dietas propostas (padrão, cafeteria e de restrição): peso corporal e ganho de peso; consumo de ração, ingestão calórica e coeficiente de eficiência alimentar; comprimento naso-anal e índice de massa corporal; peso dos órgãos (baço, coração, fígado, rins, suprarrenais, testículos) e tecido adiposo abdominal (gordura visceral, retroperitoneal e epididimal);
- Avaliar fisiologicamente os animais nos parâmetros: comprimento do fêmur e tibia; teor de minerais totais nos ossos;
- Analisar os teores de colesterol total e frações; triacilglicerol; e glicemia do soro; além do teor de lipídios, colesterol total e triacilglicerol do fígado;
- Analisar os efeitos comportamentais da droga pelos testes relacionados à ansiedade (Labirinto em Cruz Elevado), locomoção/atividade exploratória (Campo Aberto).

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Ansiedade e medo

Qualquer animal está sujeito, a partir das condições ambientais em que vive, a determinados tipos de pressão e/ou ameaças. Com base nesses estímulos, este é capaz de adaptar-se, entrando em um estado mais apropriado a condição presente. Dentre os comportamentos mais demonstradas nesses casos estão o medo e a ansiedade (CALABRESE et al., 2007).

A ansiedade pode ser definida como algo subjetivo, como uma situação não-prazerosa ou ameaçadora (GRAEFF, 1997). Suas manifestações, induzidas pela expectativa de perigo, dor ou necessidade de um esforço especial, alteram o comportamento e a fisiologia do animal (NUTT, 1990).

Já o medo ocorre principalmente quando o animal passa por uma situação de risco iminente, a partir de um estímulo ou situação definida, na qual a sua integridade física está ameaçada (LEDOUX, 1998).

Medo e ansiedade estão intimamente relacionados. Ambos estão ligados às reações de defesa dos animais, que acontecem quando expostos a situações de perigo no ambiente em que vivem (NUTT, 1991). Assim, medo e ansiedade podem ocorrer quando o animal passa por situações novas ou desconhecidas, inibindo os padrões exploratórios naturais, que, por sua vez, também são motivados pela curiosidade (GRAEFF, 1989).

Um importante conceito para se distinguir medo e ansiedade é a distância defensiva, pois distintos tipos de comportamentos são observados quando o predador está mais distante ou mais próximo. Se estiver perto, surgem respostas correspondentes ao medo. Mas caso este estiver distante, surgem comportamentos pertinentes a um estado ansioso (BLANCHARD; BLANCHARD, 1987, 1988). Ademais, é necessário ressaltar que níveis normais e patológicos de ansiedade são de difícil distinção (DRACTU; LADER, 1993; PRATT, 1992; SANDFORD; ARGYROPOULOS; NUTT, 2000).

Os estímulos sinalizadores de perigo são enviados primariamente para o tálamo, que por sua vez, os projeta para a amígdala. A partir daí, uma série de reações fisiológicas e comportamentais para a defesa do organismo começam a ser organizadas (FANSELOW; LEDOUX, 1999).

Da amígdala é emitido um comando para o hipotálamo, que é o responsável pelas reações neuroendócrinas. Os impulsos nervosos deflagrados a partir dessa região do encéfalo percorrem através da medula espinhal para a porção medular das glândulas suprarrenais, liberando, como consequência, a adrenalina (ANDERSEN et al., 2004; KIM; GORMAN, 2005).

Através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, é acionada uma segunda reação fisiológica. O hipotálamo paraventricular estimula o fator de liberação de corticotropina que, por sua vez, atua na pituitária (ou hipófise), fazendo com que haja uma liberação a partir dessa glândula do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) na corrente sanguínea (ANDERSEN et al., 2004; KIM; GORMAN, 2005).

O ACTH atuará nas glândulas suprarrenais, deflagrando a liberação de glicocorticoides (KORTE, 2001). Portanto, a dosagem de cortisol no sangue de primatas ou corticosterona em roedores pode ser utilizada como um marcador do nível de medo e ansiedade (ANDERSEN et al., 2004; KIM; GORMAN, 2005).

### *3.1.1 Modelos animais de ansiedade/medo*

É possível reproduzir em laboratório os aspectos da sintomatologia, etiologia e de possíveis tratamentos para a ansiedade. Para isso são utilizados modelos animais, que são divididos em dois grupos principais: baseados na aprendizagem associativa e modelos de medos inatos ou etologicamente fundamentados (CRUZ et al., 1997; FERREIRA, 2005; FILE, 1992).

Os modelos baseados no medo inato visam um comportamento inerente às características comportamentais da espécie (memória, dor e atenção), interferindo o mínimo em outros mecanismos psicobiológicos (CRUZ et al., 1997; FERREIRA, 2005). Enquanto, para os modelos de aprendizagem associativa há a necessidade de condicionamento ou treino prévio do animal (FILE; HYDE, 1978).

Utilizados nesse trabalho, os modelos de medo inato ou etologicamente fundamentados usam de estímulos que são naturalmente aversivos a animais e/ou que desencadeiam respostas incondicionadas. Eles oferecem várias vantagens sobre os modelos de aprendizagem associativa, por não requisitarem treinos, possuírem um baixo custo, e por não serem nocivos aos animais (LISTER, 1990; PELOW et al., 1985).

O Labirinto em Cruz Elevado (LCE) foi desenvolvido por Handley e Mithani (1984) e validado por Pellow et al. (1985). É um modelo animal etológico baseado no medo característico de roedores a espaços abertos e/ ou altos (PELOW et al., 1985).

A exposição ao LCE consiste em introduzir ratos no ponto central de quatro braços, sendo dois abertos e outros dois fechados dispostos equidistantes em ângulos de 90 graus, além de estarem elevados em relação ao solo (PELOW et al., 1985).

Quando os roedores são expostos ao aparato, há um paradigma entre a tendência em explorar o espaço novo e a sua aversão a ambientes abertos e/ou altos. Em geral, eles tendem a evitar os braços abertos onde se sentem mais expostos, permanecendo mais tempo nos braços fechados. Importante ressaltar que o espaço aberto é, mais do que o medo de altura, a principal causa de aversão do animal (PELOW et al., 1985).

Outro modelo comportamental muito utilizado para avaliação comportamental em roedores é o Campo Aberto. Diversas variações desse mesmo aparato são utilizadas na pesquisa, diferindo às vezes na forma (cilíndrica ou cúbica), no grau de iluminação e cor, e na presença de objetos dentro da arena, neste último caso quando se quer investigar aspectos relacionados à memória (BELZUNG, 1999).

A avaliação da ansiedade no campo aberto é investigada basicamente pelo conflito em explorar o ambiente novo e a fobia natural a espaços abertos. Na maioria das vezes, os animais tendem a permanecer na periferia do campo aberto em detrimento a sua área central. Situações ou drogas que aumentem o tempo de permanência na parte central podem ser avaliadas como tendo um efeito ansiolítico (PRUT; BELZUNG, 2003).

A recíproca também é verdadeira, ou seja, experimentos em que os roedores ficam mais tempo nas zonas periféricas são interpretados como efeito ansiogênico. Ademais, o campo aberto é também utilizado para investigar a atividade locomotora e/ou exploratória dos animais (PRUT; BELZUNG, 2003).

### **3.2 Neurogênese e agressões nutricionais**

Durante as fases iniciais da vida, em que há rápida proliferação e maturação celular, o encéfalo se torna mais vulnerável a insultos, e, dentre essas possíveis agressões, estão as nutricionais (DOBBING, 1968; GUEDES, 2004).

Um estado nutricional adequado, obtido através de uma alimentação equilibrada desde o início da vida, com consumo e absorção de nutrientes na quantidade correta, é

fundamental para o desenvolvimento do SNC. A má-nutrição pode ser o prelúdio de deficiências no desenvolvimento das funções vitais, a nível celular e metabólico encefálico (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005; MORGANE et al., 1993).

A vulnerabilidade do encéfalo nos estágios iniciais da vida é condicionada ao tipo de agente agressor, ao tempo de exposição e a disposição dos metabólitos originados de atingirem estruturas específicas em desenvolvimento. Durante o período de ontogenia, exposição a agentes agressores pode induzir efeitos adversos mais graves que ao final deste ciclo, quando o sistema já estiver totalmente desenvolvido (RICE; BARONE JUNIOR, 2000).

Considerando o desenvolvimento do córtex e hipocampo, os dias embrionários 18 e 20 de ratos correspondem ao final do primeiro trimestre e ao início do segundo trimestre gestacional em humanos, respectivamente (CLANCY et al., 2001). Durante esse período pré-natal, ocorre o primeiro momento crítico para desenvolvimento do SNC, com a multiplicação e organização iniciais de neuroblastos e um pico da neurogênese (MORGANE et al., 1993).

O processo de maturação do SNC em um humano, que corresponde dos 3 aos 6 anos de vida, é identificada no rato nas duas primeiras semanas pós-natal. Nesse momento há um pico de crescimento axonal por volta do sétimo dia e o pico de crescimento dendrítico no decorrer da segunda semana (CLANCY et al., 2001; MARCO et al., 2011; RAMSDELL, 2010).

É durante essa fase que ocorre o segundo período crítico de desenvolvimento do SNC (WINICK; NOBLE, 1966), quando há um crescimento exponencial do encéfalo, nas etapas de: migração e diferenciação neuronais; sinaptogênese; multiplicação glial e mielinização perceptíveis (DOBBING, 1970; MANHÃES DE CASTRO et al., 2001; MORGANE et al., 1993; STAHL, 2010).

A desnutrição quando imposta nas fases iniciais da vida já demonstrou intensas alterações na fisiologia e morfologia do sistema nervoso central e suas estruturas (MORGANE et al., 2002).

Esses efeitos são mais agressivos quando impostos durante a fase de neurogênese e diferenciação celular. Já foi evidenciada redução no número de células no hipocampo (MORGANE et al., 2002) e alterações na migração neuronal e dendrítica (JORDAN et al., 1982).

Além disso, quando a desnutrição é imposta no período pós-natal, a biossíntese proteica pode ser comprometida, prejudicando a diferenciação neuronal, crescimento anormal dos axônios e dendritos e menor quantidade de sinapses (MORAES, 1981).

De uma forma análoga, dietas obesogênicas, quando estabelecidas precocemente, também já foram detectadas como responsáveis na alteração do desenvolvimento encefálico, com comprometimento da plasticidade cerebral e da neurogênese, além de alterações genéticas significativas (MARISSAL-ARVY et al., 2014).

### 3.3 Obesidade

A obesidade possui uma natureza multifatorial, resultante de fatores genéticos, fisiológicos, comportamentais, socioculturais e ambientais. Pode ser definida como um excesso de tecido adiposo corporal, resultante de um desequilíbrio energético entre as calorias ingeridas e as gastas (FLEGAL et al., 2013; HASLAM et al., 2005; LANCET, 2006; MITCHELL et al., 2011).

O principal fator ambiental que leva a obesidade é o excesso de calorias consumidas. Esse é mais preocupante ainda quando se envolve na dieta grandes quantidades de açúcares simples, gorduras saturadas e do tipo *trans*, tornando-se mais agravante para o aumento de peso (HALL et al., 2012).

Em estudo realizado por Ng (2013) em parceria com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é demonstrado que a obesidade e o sobrepeso cresceram em torno de 28% entre adultos e 47 % entre crianças, tomando como base 188 países ao redor do mundo no período de 1980 e 2013.

Ainda sobre o estudo de Ng (2014), é também demonstrado que aproximadamente 50% dos obesos do mundo vivem em 10 países, sendo eles ranqueados: Estados Unidos; China; Índia; Rússia; Brasil; México; Egito; Alemanha; Paquistão; Indonésia.

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2012) corroboram com essa análise, indicando que havia uma prevalência de pessoas acima do peso no Brasil de aproximadamente 48,5 % em 2011. Nesse mesmo período, foi apontado um percentual de obesos de 15,8 %.

Com relação às crianças, estima-se que mais de 42 milhões apresentem algum grau de sobrepeso (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2013). No Brasil, entre 2008 e 2009, o excesso de peso foi observado em 33 % das crianças com idade de cinco a nove anos, sendo a maioria (16,6 %) do sexo masculino (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010).

Para a classificação de obesidade é calculado, principalmente, o Índice de Massa Corporal (IMC), que é a relação entre o peso corporal e a altura ao quadrado do indivíduo. Índices maiores que 30 são estabelecidos como obesos, porém, valores entre 25 e 29,9 já são classificados como sobrepeso (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2013).

Ademais, a distribuição de gordura pelo corpo e a qualidade do tecido, são parâmetros tão importantes quanto o cálculo do IMC para a definição de um indivíduo obeso. A gordura localizada nas regiões superior e central do corpo, ou seja, na altura do tórax e abdome, são mais comprometedoras para a saúde, sendo fontes de risco também para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) (DESPRES et al., 2006; HASLAM et al., 2005; PI-SUNYER, 2000).

Segundo relatório da Organização Mundial da Saúde (2013), as DCNTs, como as doenças cardiovasculares, diabetes e câncer, são diretamente responsáveis por quase dois terços das mortes no mundo. Além disso, a obesidade está intimamente ligada ao desenvolvimento de síndrome metabólica, caracterizada como uma série de distúrbios que se desenvolvem concomitantemente no indivíduo, e também a doenças psiquiátricas e/ou cognitivas.

Para a National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (2002) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2004) existe uma definição para o diagnóstico de síndrome metabólica. Ao menos três de cinco parâmetros devem estar presentes para essa definição: pressão arterial elevada, hiperglicemia, valores plasmáticos altos de triacilglicerol e baixos de *High Density Lipoprotein* (HDL-c), além do acúmulo de tecido adiposo abdominal acima do normal.

A demonstração de resistência insulínica e de altos índices de *Low Density Lipoprotein* (LDL-c) no sangue não são considerados requisitos, mas estão presentes na maioria dos indivíduos, principalmente quando há a ocorrência de obesidade abdominal e de lipídios plasmáticos alterados, respectivamente.

A prevalência de desordens cognitivas e/ou psicológicas vem aumentando em paralelo com os crescentes índices de obesidade no início da vida (BOYLE et al., 2011; ELSABBAGH et al., 2012; FOMBONNE et al., 2011).

Quando a obesidade ocorre precocemente, ou seja, nas fases de gestação e lactação, em que a mãe é que está obesa, parece haver mais complicações para a prole (SULLIVAN et al., 2015).

Estudos demonstram associação entre a obesidade materna e o risco de desenvolvimento na prole adulta de *déficit* de atenção e hiperatividade (BUSS et al., 2012; CHEN et al., 2014; RODRIGUEZ, 2010; RODRIGUEZ et al., 2008), autismo (BILDER et al., 2013; KRAKOWIAK et al., 2012; MAIMBURG; VAETH, 2006; MOSS; CHUGANI, 2014; SUREN et al., 2014), esquizofrenia (JONES et al., 1998; SCHAEFER et al., 2000) e ansiedade e depressão (COLMAN et al., 2012; HERVA et al., 2008; RODRIGUEZ, 2010; VAN LIESHOUT et al., 2013).

### 3.3.1 Modelo animal de obesidade: dieta de cafeteria

Os padrões da sociedade moderna, bem como o estresse cotidiano das pessoas, contribuem de forma singular para as refeições realizadas durante o dia. Sendo que, aquelas que proporcionam maior praticidade e rapidez aliadas ao prazer, estão entre as mais consumidas e menos saudáveis (WILLIAMS, 1997).

Este padrão alimentar é conhecido como *western style diet*, e é comumente utilizado em modelos animais com a denominação de “dieta de cafeteria”. Esta é composta por uma variabilidade de alimentos de alta palatabilidade e conteúdo calórico, mas com baixo teor de fibras e valor nutricional (NOVELLI et al., 2006; MACEDO et al., 2012; SAMPEY et al., 2011).

Vários alimentos podem ser utilizados em modelos de dieta de cafeteria. Dentre eles estão o chocolate, o amendoim e o biscoito, em associação com a ração comercial específica para roedores (ESTADELLA et al., 2004; NOVELLI et al., 2006; ZEENI et al., 2013, 2015).

O uso desse modelo obesogênico pode levar a consequências no comportamento alimentar dos animais. O acesso *ad libitum* pode gerar hiperfagia e aumento no consumo calórico, pelo fato de estarem presentes maiores quantidade de gorduras e carboidratos (SHAFAT et al., 2009), ganho de peso corporal, aumento da gordura abdominal, elevação da pressão arterial, hiperglicemia e resistência a insulina (WOFFORD; HALL, 2004).

São relatadas também alterações no metabolismo lipídico e função endotelial (NADARELI et al., 2001). Alterações hormonais como aumentos consideráveis na concentração sanguínea de leptina e insulina já foram observados, podendo levar a redução na sensibilidade e consequente resistência a esses hormônios (CLEGG et al., 2003; LEVIN; DUNN-MEYNELL, 2002; LEVIN et al., 2004).

Em conjunto, todos esses dados demonstram que a dieta de cafeteria é um modelo robusto, de grande reprodutibilidade e fidedignidade de indução de obesidade em animais, podendo também levar ao desenvolvimento de síndrome metabólica (SAMPEY et al., 2011).

Além das alterações nutricionais, a dieta de cafeteria quando fornecida nos períodos de gestação, lactação e pós-lactação pode induzir a alterações comportamentais na vida adulta da prole (LALANZA et al., 2014; WRIGHT; LANGLEY-EVANS; VOIGT, 2011).

Quando expostos a dietas hipercalóricas desde o início da vida, ratos tiveram alterações na ansiedade (LALANZA et al., 2014; WRIGHT; LANGLEY-EVANS; VOIGT, 2011), locomoção (SIVANATHAN et al., 2015; WARNEKE et al., 2014), memória e aprendizado (PAGE; JONES; ANDAY, 2013; WRIGHT et al., 2014), além do aumento de comportamentos agressivos e/ou depressivos (GIRIKO et al., 2013).

Vários mecanismos podem estar relacionados às alterações comportamentais na prole quando as mães recebem dietas hipercalóricas. Uma das explicações é relacionada ao metabolismo glicídico (SULLIVAN et al., 2015).

Ao ingerir alimentos com grandes quantidades de açúcares, a mãe desenvolve hiperglicemia. Como a glicose é capaz de atravessar a placenta (OKEN; GILLMAN, 2003) e/ou passar para o leite materno (JACOBS et al., 2014), o filhote também entra em um estado de hiperglicemia e, em resposta, seu pâncreas aumenta a produção de insulina como forma de controle. A insulina desenvolve um papel importante como fator de crescimento cerebral (SIMERLY, 2008), sugerindo, portanto, que esta pode estar envolvida no desenvolvimento de circuitos cerebrais relacionados ao comportamento.

Outro possível mecanismo está na produção de leptina. Seus receptores estão distribuídos em vários locais do encéfalo, tais como a amígdala, o tálamo e hipotálamo, além de estarem presentes também no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que exerce papel importante no controle da ansiedade e do estresse (ARBORELIUS et al., 1999; COUCE et al., 1997; LAMERS et al., 2013; MEISTER, 2000; ROUBOS et al., 2012; SULLIVAN, 2015).

Os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico são de fundamental importância no comportamento e emoções. Dietas hipercalóricas proporcionaram filhotes com alterações no hipocampo, aumento da produção de neurotrofinas e receptores do tipo 5-HT<sub>1A</sub> (PELEG-RAIBSTEIN et al., 2012).

Já com relação ao sistema dopaminérgico houve aumento de dopamina no nucleus accumbens (NAEF et al., 2008) e mudanças na sua metilação e expressão gênica (VUCETIC

et al., 2010), além de alterações na locomoção de filhotes que receberam drogas psicoestimulantes (NAEF et al., 2008; AGUILAR-VALLES et al., 2012).

### 3.4 Desnutrição

A desnutrição pode ser tanto ocasionada por uma baixa quantidade de nutrientes ingeridos, como também por consumo inadequado de ingredientes específicos necessários ao desenvolvimento (MORGANE; MOKLER; GALLER, 2002).

Ocorrendo especialmente em países que estão em desenvolvimento (UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND, 2016), a desnutrição é caracterizada por uma grande redução do peso corporal, levando a alterações a nível dos órgãos e sistemas, com comprometimento morfológico e da imunocompetência (AZEVEDO, 2010).

A desnutrição trata-se de um problema mundial que afeta, sobretudo, as camadas socioeconômicas mais baixas. Globalmente ela ainda é causa de 3,5 milhões de mortes entre mulheres em idade fértil e crianças abaixo dos cinco anos de idade. É responsável pelo índice de 35 % dentre o total de mortes causadas por doenças em crianças com menos de cinco anos (BLACK et al., 2008).

A desnutrição pode ser mais grave ainda quando acomete recém-nascidos e/ou crianças. Nessa fase, há uma maior vulnerabilidade no desenvolvimento encefálico, podendo gerar, em virtude do processo de deficiência nutricional, alterações morfológicas, neuroquímicas, comportamentais e cognitivas (LEVITSKY; BARNES, 1972; MORGANE; MOKLER; GALLER, 2002).

No Brasil, apesar da redução significativa dos índices de desnutrição nas últimas décadas, ainda é grande o número de crianças que sofrem com o problema. Entre 1996 e 2006 ocorreu redução de 50 % no índice de desnutrição que passou de 13,5 % a 6,8 % entre crianças menores de cinco anos (MONTEIRO et al., 2009).

Indivíduos que sofrem com alguma deficiência nutricional nas fases de desenvolvimento, podem ter complicações na vida adulta, como na altura e no peso. No primeiro item, mesmo depois de uma recuperação nutricional, o indivíduo pode não voltar a ter os valores padrões, devido ao retardo do crescimento na infância. Alterações no metabolismo glicídico, disfunções metabólicas, risco de doenças cardiovasculares, diabetes, além de baixa imunidade também estão presentes (VICTORA et al., 2008).

A desnutrição também pode afetar o desenvolvimento cognitivo por causar um dano direto a estruturas encefálicas. Retardo no desenvolvimento motor, alterações no comportamento exploratório e desempenhos acadêmicos baixos já foram relatados (VICTORA et al., 2008).

#### *3.4.1 Modelo animal de desnutrição: restrição calórica*

A restrição calórica (ou proteico-calórica) é definida como uma redução na ingestão tanto na quantidade de proteínas consumidas, como no total de calorias da dieta. Fornece todos os nutrientes essenciais a vida (carboidratos, proteínas, lipídios, minerais e vitaminas), porém em quantidade insuficientes (HAN; HEN, 2010; SUNG; DYCK, 2011; WEISS; FONTANA, 2011).

Já foi verificado que a desnutrição induzida no período pós-natal provoca alterações no desenvolvimento físico de ratos, alterações metabólicas como intolerância à glicose e menor produção de insulina. O pâncreas está vulnerável a insultos nutricionais, uma vez que o período em que a desnutrição foi induzida caracteriza-se por ajustes na organização funcional e anatômica deste órgão (MARTÍN et al., 2004; MIÑANA-SOLIS; ESCOBAR, 2008).

Além disso, através da utilização de testes comportamentais, alterações na capacidade de memória e aprendizado (DIAZ-CINTRA et al., 2007; VALADARES et al., 2010), atividade exploratória (OLIVEIRA; ALMEIDA, 1985; VALADARES et al., 2010), aumento de ansiedade (FRANÇOLIN-SILVA et al., 2006; SOARES et al., 2012) modificações em estruturas cerebrais responsáveis pelo comportamento (GALLER, SHUMSKY, MORGANE 1995; MORGANE et al, 1993), também já foram verificadas em ratos desnutridos no início da vida.

Uma possível explicação para as alterações comportamentais pertinentes à desnutrição imposta precocemente seria a dos sistemas de neurotransmissores. Já foi verificado alterações nos sistemas noradrenérgico (ALMEIDA et al., 1996; MORGANE et al., 1993), glutamatérgico (MORGANE; MOKLER; GALLER, 2002; MORGANE et al., 2002), serotoninérgico (MOKLER et al., 1999, 2003; MORGANE et al., 1993) e dopaminérgico, este último com alterações na quantidade de receptores no córtex e cerebelo (ALMEIDA et al., 1996; MORGANE et al., 1993).

### 3.5 Efedrina

*Ephedra sinica* é uma planta tradicional da medicina chinesa, cultivada em países como China, Coréia e Japão, sendo conhecida popularmente ao redor do mundo como *Ma Huang*. Nesses países é largamente utilizada no tratamento da asma, tosse, febre, diminuição de edemas, e aumento da diurese (BRUNETON, 1995).

Os princípios ativos de maior importância encontradas na *Ephedra sinica* são conhecidos como alcaloides da efedrina: norefedrina, norpseudoefedrina, efedrina, pseudoefedrina, metilefedrina e metilpseudoefedrina (BRUNETON, 1995).

Em geral, esses alcaloides mimetizam os efeitos da epinefrina, por se tratarem de agonistas adrenérgicos diretos. Porém, há também uma liberação indireta de norepinefrina, através da liberação de catecolaminas endógenas a partir das fibras pós-ganglionares (BRUNETON, 1995; ROTHMAN et al., 2003).

Efedrina é o alcaloide mais abundante nessa planta (KRISEVSKI et al., 2010), sendo a sua conformação levogira a de maior potência (YOUNG; GENNON, 1998). Possui uma ação agonista  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgica, além de induzir a liberação de norepinefrina indireta, como já relatado (YOUNG; GENNON, 1998).

Dentre os efeitos fisiológicos da efedrina, já foram reportados aumento da pressão cardíaca, do débito cardíaco e da resistência periférica, efeitos anestésicos e broncodilatador (KAWASUJI et al., 1996; LEWIS; ELVIN-LEWIS, 1977; VANSAL; FELLER, 1999; WALDECK; WIDMARK, 1985).

Entretanto, devido à sua potente ação cardiovascular, a efedrina é relacionada com hipertensão, vasoespasmos, doença coronária arterial, arritmias e infartos do miocárdio (COCKINGS; BROWN, 1997; FOXFORD et al., 2003; HALLER; BENOWITZ, 2000; McMAHON; CUNNINGHAM, 2003; ZAHN et al., 1999).

Devido a esses efeitos adversos, a *Food and Drug Administration* (2004) banuiu os compostos e suplementos contendo efedrina do mercado, embora sua venda e uso ainda estejam associadas a diversos produtos para perda de peso ao redor do mundo (SCHMITT et al., 2012). No Brasil, a efedrina não foi banida, porém sua comercialização e consequente utilização são regularizadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1998).

Efedrina também possui potente ação no SNC. É conhecida como um forte estimulante com efeitos alucinógenos (McMAHON; CUNNINGHAM, 2003), sendo caracterizada como um análogo de anfetaminas (YOUNG; GENNON, 1998).

Sua ação central se dá através de efeitos no sistema dopaminérgico (WELLMAN et al., 1998; ZARRINDAST, 1981). A partir do seu uso, ocorre um bloqueio na recaptação de dopamina nos neurônios centrais, além da indução de sua liberação para a zona sináptica (ZARRINDAST, 1981).

Seus efeitos centrais tem implicação direta no comportamento. Estudos já demonstraram aumento da locomoção (WELLMAN et al., 1998; ZARRINDAST, 1981) e altos graus de estereotipia (ANGRIST et al., 1977).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Animais e desenho experimental

O projeto foi desenvolvido no laboratório de Nutrição Experimental (LabNutrex), da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha (UFVJM). O manuseio e a eutanásia ocorreram de acordo com os princípios éticos para uso de animais de laboratório (CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL, 2016) e o experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA/UFVJM (protocolo 043/15).

Foram utilizadas 12 ninhadas de ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), provenientes do LabNutrex/UFVJM. Os animais foram alojados em gaiolas individuais, sob condições padrões (umidade natural; temperatura de  $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ ; e ciclo claro/escuro de 12 horas, com início do ciclo claro às 6 horas da manhã).

As ninhadas eram compostas por uma rata-mãe e 8 filhotes (6 machos e 2 fêmeas) recém-nascidos que formaram, durante o período de lactação, os grupos:

- **Controle (C)** – os animais receberam ração padrão (ração comercial Nuvilab<sup>®</sup>) e água *ad libitum* (n = 4 ninhadas);
- **Cafeteria (CAF)** – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 4 ninhadas);
- **Restrição (R)** – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo Controle e água *ad libitum* (n = 4 ninhadas).

No 21º dia de vida ocorreu o desmame dos filhotes machos que foram colocados em caixas individuais, recebendo o mesmo tratamento inicialmente ofertado para suas mães: **Controle (C)** n = 24; **Cafeteria (CAF)** n = 24; e **Restrição (R)** n = 24; até atingirem a vida adulta (112 dias).

A composição química e a densidade energética das dietas (ração padrão e dieta de cafeteria) utilizadas durante o experimento estão demonstradas na Tabela 1.

**Tabela 1** – Composição química e densidade energética da ração comercial (Nuvilab<sup>®</sup>) e da dieta de cafeteria.

	Dieta padrão	Dieta de cafeteria*				Total
		Ração	Chocolate	Amendoim	Biscoito	
Proteínas (%)	20,73	7,77	3,30	6,67	2,17	20,27
Carboidratos (%)	54,68	20,50	11,00	4,17	18,33	54,00
Gorduras totais (%)	7,17	3,92	6,60	12,50	3,17	26,19
Energia proteica (kcal.100 <sup>-1</sup> )	82,92	31,08	13,20	26,68	8,68	81,08
Energia carboidratos (kcal.100 <sup>-1</sup> )	218,72	82,00	44,00	16,68	73,32	216,00
Energia lipídica (kcal.100 <sup>-1</sup> )	64,53	35,28	59,40	112,50	28,53	235,71
Energia total (kcal.100 <sup>-1</sup> )	366,20	148,36	116,00	155,86	110,53	532,79

\*A dieta de cafeteria era composta por: 3 partes de ração comercial (dieta padrão); 2 partes de chocolate ao leite (Bel<sup>®</sup>); 2 partes de amendoim torrado e moído (Pachá<sup>®</sup>); e uma parte de biscoito (Maizena<sup>®</sup>).

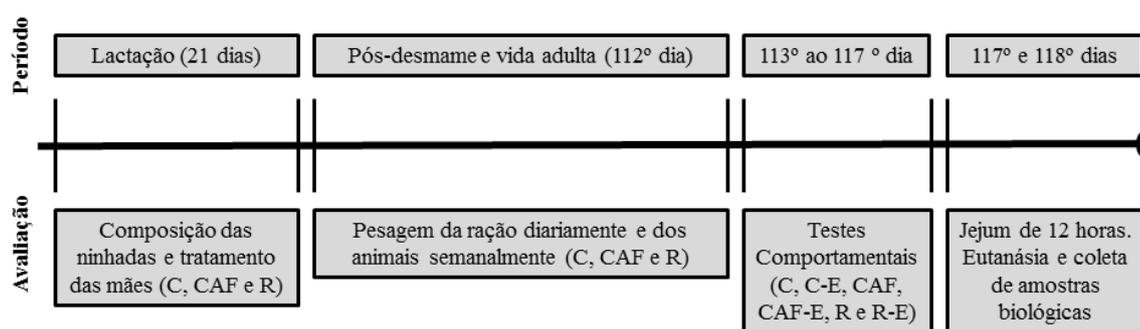
Entre o 113° e o 117° dia de vida, os animais foram subdivididos aleatoriamente para realização dos testes comportamentais, compondo os grupos:

- **Controle(C)** – os animais receberam ração padrão e água *ad libitum*, além de injeção intraperitoneal de salina (n = 12);
- **Controle Efedrina(C-E)** – os animais receberam ração padrão e água *ad libitum*, além de injeção intraperitoneal de efedrina (n = 12);
- **Cafeteria (CAF)** – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum*, além de injeção intraperitoneal de salina (n=12);
- **Cafeteria (CAF-E)** – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum*, além de injeção intraperitoneal de efedrina (n=12);
- **Restrição(R)** – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum*, além de injeção intraperitoneal de salina (n=12);
- **Restrição(R-E)** – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum*, além de injeção intraperitoneal de efedrina (n=12);

Cada animal recebeu, uma única vez, o tratamento com salina (C, CAF e R) ou efedrina na dose de 20 mg.kg<sup>-1</sup> (C-E, CAF-E e R-E) por via intraperitoneal (ambas em

volume de 1 ml.kg<sup>-1</sup>). Para cada teste realizado (Labirinto em Cruz Elevado ou Campo Aberto) foram utilizados metade dos animais de cada grupo (n = 6).

No 117º dia os animais foram colocados em jejum, para no 118º serem anestesiados e eutanasiados por exsanguinação. Nesse momento, amostras biológicas foram coletadas para análises subsequentes. O desenho experimental proposto pode ser verificado na Figura 1.



**Figura 1** – Desenho experimental proposto para as fases de lactação, vida adulta e eutanásia dos animais.

## 4.2 Avaliação biológica

### 4.2.1 Avaliações nutricionais

A ração destinada aos animais foi contabilizada a partir da fase de pós lactação (a partir do 21º dia), sendo pesada diariamente (08:00 às 10:00h) subtraindo-se a oferta do dia anterior com o que sobrou nos comedouros.

A partir dessa avaliação, também foi calculado o consumo total de ração (CTR):

$$CTR (g) = \sum \text{do consumo de ração ao longo do experimento } (g)(1)$$

A ingestão calórica total (ICT) foi estimada por meio da multiplicação das quantidades totais ingeridas de carboidratos, lipídios e proteína pelos fatores 4, 9 e 4, respectivamente (BUCHHOLZ; SCHOELLER, 2004).

A pesagem dos animais foi realizada individualmente uma vez por semana após a lactação em balança semianalítica (SHIMADZU®). Calculou-se o ganho de peso final (GPF), obtido a partir da pesagem do 112º e do 21ª dia de vida:

$$GPF (g) = \text{Peso corporal final (g)} - \text{Peso corporal inicial(g)} \quad (2)$$

O coeficiente de eficiência alimentar (CEA) foi obtido segundo a equação:

$$CEA (g) = [\text{Ganho de peso final (g)} / \text{Ingestão calórica total (g)}] \times 100 \quad (3)$$

O comprimento naso-anal (CNA) foi obtido ao final do experimento, medindo-se, com auxílio de fita métrica, a distância da ponta do focinho do animal até a base da cauda. Com esses dados, foi estimado também o índice de massa corporal (IMC):

$$IMC = \frac{\text{Pesocorporalfinal (g)}}{\text{Comprimentonaso - anal (cm}^2\text{)}} \quad (4)$$

#### 4.2.2 Avaliação dos órgãos e ossos

Os órgãos (baço, coração, fígado, rins, suprarrenais e testículos) foram retirados, imersos em solução salina, secados em papel de filtro pesado e em balança analítica (SHIMADZU®).

Após a retirada do tecido adiposo abdominal (visceral, epididimal e retroperitoneal), o mesmo foi seco e pesado. O índice de adiposidade (IAD) foi calculado segundo Boustany et al. (2004):

$$IAD (\%) = \frac{\text{Tecido adiposo visceral + epididimal + retroperitoneal (g)}}{\text{Peso corporal final (g)} - \sum \text{gorduras}} \quad 00$$

Os ossos (tíbia e fêmur) foram retirados para a avaliação do comprimento, através de paquímetro digital (King Tools®), e de mineral totais, de acordo com *Association of Official Analytical Chemists* (2000).

#### 4.2.3 Bioquímica do sangue

Foram coletados cerca de 2mL de sangue, através de punção cardíaca. A partir daí foi realizada a determinação da Glicose, Colesterol Total (CT), *High Density Lipoprotein* (HDL-

c) e Triacilglicerol (TG) do soro seguindo a padronização do fabricante dos kits (LABTEST®). Os valores da *Low Density Lipoprotein* (LDL-c) e da *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL-c) foram calculados segundo Friedewald, Levy e Fredrickson (1972):

$$LDL \text{ (mg/dL)} = \text{Colesterol total} - (\text{HDL} + \text{Triacilglicerol})$$

$$VLDL \text{ (mg/dL)} = \frac{\text{Triacilglicerol}}{5}$$

(7)

O índice aterogênico (IA) foi obtido através da fórmula proposta por Touati et al. 2011:

$$IA = \frac{\text{Colesterol total} - \text{HDL}}{\text{HDL}}$$

#### 4.2.4 Bioquímica do fígado

O fígado foi secado em estufa à 105°C por aproximadamente 4 horas. Este material foi utilizado para determinação de lipídios totais (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2008) através da utilização de aparelho Soxhlet tradicional e de solvente orgânico (éter), por um período de extração de seis horas.

Para a determinação do Colesterol total (CH) e Triacilglicerol hepáticos (TGH) foi utilizada a técnica de Folch, Less e Stanley (1957) com adaptações.

### 4.3 Avaliação Comportamental

Entre o 113º e o 117º dia de vida, os animais foram destinados para os testes comportamentais. Cada animal realizou apenas um teste, sendo metade (n = 36) designada ao Labirinto em Cruz Elevado, e o restante (n = 36) para o Campo Aberto.

Todos os testes foram realizados em procedimento duplo cego, sala isolada do LabNutrex, na presença de luz (175 lux), no período de 08:00h às 13:00h.

Cada animal recebeu antes do teste ao qual foi encaminhado a droga de referência (C-E, CAF-E e R-E), efedrina (20 mg.kg<sup>-1</sup>), ou salina (C, CAF e R), ambas em um volume final de 1 ml.kg<sup>-1</sup>.

#### 4.3.1 Labirinto em Cruz Elevado

O Labirinto em Cruz Elevado (LCE) consiste em um aparato, confeccionado em madeira, com dois braços fechados (50 x 10 x 40 cm) perpendiculares a dois braços abertos (50 x 10 cm) e uma área central (10 x 10 cm). Os quatro braços estão também elevados a 50 cm de altura do piso da sala. Além disso, cada braço aberto possui em suas laterais apoios de acrílico (1 cm), para evitar possíveis quedas dos animais (FIG. 2).



**Figura 2** – Labirinto em Cruz Elevado

Acima do labirinto foi fixada uma câmera da marca Sony<sup>®</sup>, modelo *Handcam*, para o monitoramento e registro das imagens dos animais para posterior análise.

O procedimento seguiu o descrito por Pellow et al. (1985). Os animais foram conduzidos a sala de comportamento 30 minutos antes do início do teste para aclimatização, onde era aplicado os tratamentos (efedrina ou salina).

Cada rato foi colocado na área central do LCE com a cabeça voltada para um dos braços fechados. O animal permanecia isolado na sala de comportamento do LabNutrex e seus movimentos no aparato foram filmados por 300 segundos. Ao término de cada teste, o LCE era limpo com álcool 70° para evitar a presença de sinais olfativos entre um animal e outro.

Posteriormente, foram avaliados o número de entradas (caracterizada quando o animal entrava com as quatro patas) em cada braço, fechado ou aberto e o tempo de permanência neles. Além disso, foram calculados a relação de entradas em cada braço e do tempo gasto em cada um deles:

$$\text{Entradas braços fechados (\%)} = \frac{\text{Entradas braços fechados}}{\text{Entradas braços abertos + fechados}} \times 100$$

(8)

$$\text{Entradas braços abertos (\%)} = \frac{\text{Entradas braços abertos}}{\text{Entradas braços fechados + abertos}} \times 100$$

$$\text{Tempo braços fechados (\%)} = \frac{\text{Tempo nos braços fechados (s)}}{\text{Tempo nos braços abertos + fechados (s)}} \times 100$$

$$\text{Tempo braços abertos (\%)} = \frac{\text{Tempo nos braços abertos (s)}}{\text{Tempo nos braços fechados + abertos (s)}} \times 100$$

Também foram avaliados a frequência em ficar de pé sob as patas traseiras (*Rearing*), o comportamento de “auto-limpeza” ou “coçar” (*Grooming*), e o movimento do tipo “mergulho” (*Head dipping*).

#### 4.3.2 Campo Aberto

O Campo Aberto consiste em uma caixa de madeira com dimensões definidas em 70 cm de comprimento x 70 cm de largura x 50 cm de altura. Possui as paredes laterais na cor cinza claro, e o fundo (assoalho), contendo a marcação de 16 quadrados, cada qual com 17,5 cm de comprimento x 17,5 cm de largura (FIG. 3).



**Figura 3** – Arena de Campo Aberto

Acima do aparato foi fixada uma câmera da marca Sony<sup>®</sup>, modelo Handcam, para o monitoramento e registro das imagens dos animais para posterior análise.

O procedimento foi realizado de acordo com o que foi proposto por Montgomery (1955) e modificado por Wellman et al. (1998). Os tratamentos (efedrina ou salina) foram aplicados, e imediatamente o animal foi colocado no centro da arena do Campo Aberto. Seu comportamento foi filmado durante 60 minutos e, ao término de cada teste, o aparato foi limpo com álcool 70°.

As variáveis observadas foram: o número de entradas e tempo de permanência no centro do campo aberto (definido quando o animal insere as quatro patas na área central), em relação ao tempo (0-20 minutos; 20-40 minutos; 40-60 minutos; e durante os 60 minutos); o número de quadrantes atravessados (0-20 minutos; 20-40 minutos; 40-60 minutos; e durante os 60 minutos); o *rearing*; e o *grooming* (MONTGOMERY, 1955; WELLMAN et al., 1998).

#### **4.4 Análise estatística**

Todos os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Foi utilizada a análise de variância (ANOVA) *one way* para avaliar as diferenças entre os tratamentos, e *repeat measures* quando analisadas as variáveis tratamento e tempo. O teste de Newman Keuls foi utilizado quando necessário, sendo adotado nível de significância  $p < 0,05$ . Para todas as análises estatísticas, foi utilizado o software Statistica<sup>®</sup> versão 10.0 (Statsoft, 2010).

## 5 RESULTADOS

O consumo de ração apontou efeito de tratamento pela ANOVA ( $F_{(717,39)} = 9323,90$ ,  $p \leq 0,0001$ ), exibindo menor ingestão para o grupo R, seguido do grupo CAF, em relação ao grupo controle (C).

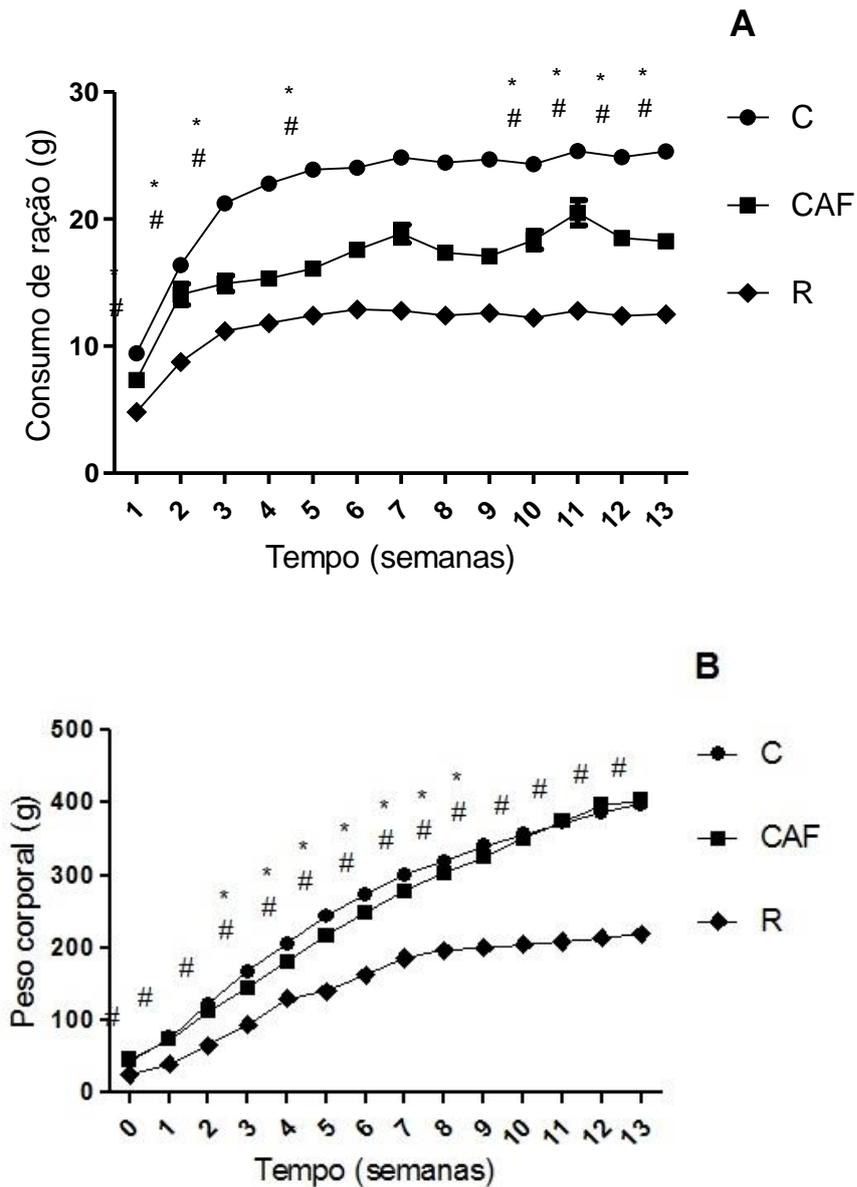
Também foi apontado efeito no tempo para o consumo de ração, descrito em treze semanas ( $F_{(230,23)} = 802,80$ ,  $p \leq 0,0001$ ). A ingestão dos animais foi aumentando gradativamente a partir da primeira semana pós-lactação, estabilizando da semana 5 até a semana 9. Na semana 10 houve novamente um aumento que se manteve até a última semana (13).

Com relação à interação tratamento e tempo, os resultados foram significativos segundo a ANOVA ( $F_{(12,45)} = 43,40$ ,  $p \leq 0,0001$ ). Em todas as 13 semanas de tratamento pós-lactação, os grupos R e CAF consumiram menos ração que o grupo C (GRÁF. 1A).

O peso corporal semanal apresentou efeito de tratamento perante a ANOVA ( $F_{(523,09)} = 1203970,00$ ,  $p \leq 0,0001$ ), com menor peso para os animais do grupo de dieta de restrição (R), seguido dos animais de cafeteria (CAF), em detrimento aos de dieta controle (C).

O tempo também foi um fator significativo pela ANOVA ( $F_{(4594,56)} = 744826,00$ ,  $p \leq 0,0001$ ), com relação ao peso corporal. O aumento do peso foi progressivo, com todos os grupos apresentando pesos maiores nas semanas finais do experimento em relação ao início.

Houve também para o peso corporal semanal interação entre os fatores tratamento e tempo ( $F_{(144,38)} = 23405,00$ ,  $p \leq 0,0001$ ). O grupo R foi menor que os grupos C e CAF durante as 13 semanas de tratamento pós-lactação. Já o grupo CAF foi menor que o grupo C da terceira até a nona semana. Os dados referentes ao peso corporal podem ser verificados no Gráfico 1B.



**GRÁFICO 1-** Consumo de ração (A) e peso corporal (B) dos animais durante as 13 semanas de tratamento pós-lactação. Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n = 24). Os símbolos \* e # indicam diferença estatística pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ) do grupo CAF em relação ao C (\*) e do grupo R em relação ao C (#).

O consumo total de ração exibiu efeito de tratamento pela ANOVA ( $F_{(712,27)} = 6075416,00$ ,  $p \leq 0,0001$ ), assim como a ingestão calórica total ( $F_{(789,51)} = 1,25$ ,  $p \leq 0,0001$ ). Os grupos CAF e R ingeriram menor quantidade de ração que C. Contudo, CAF ingeriu maior quantidade calórica que C, que por sua vez, foi maior que o grupo R nesse atributo, tal como demonstrado na Tabela 2.

**Tabela 2** – Consumo total de ração (CTR), Ingestão calórica total (ICT), Ganho de peso final (GPF), Coeficiente de eficiência alimentar (CEA), Comprimento naso-anal (CNA) e Índice de massa corporal (IMC) após treze semanas de tratamento. Diamantina, 2016.

Variáveis	C	CAF	R
CTR (g)	2065,03 ± 123,13 <sup>a</sup>	1517,43 ± 95,04 <sup>b</sup>	1060,12 ± 37,34 <sup>c</sup>
ICT (kcal)	7562,13 ± 450,91 <sup>b</sup>	8084,71 ± 505,36 <sup>a</sup>	3928,35 ± 64,50 <sup>c</sup>
GPF (g)	354,52 ± 28,65 <sup>a</sup>	357,67 ± 29,69 <sup>a</sup>	194,82 ± 14,94 <sup>b</sup>
CEA (g/g)	0,15 ± 0,00 <sup>c</sup>	0,23 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,17 ± 0,01 <sup>b</sup>
CNA (cm)	25,46 ± 0,51 <sup>a</sup>	25,91 ± 0,53 <sup>a</sup>	22,10 ± 0,37 <sup>b</sup>
IMC (g/cm <sup>2</sup> )	0,61 ± 0,03 <sup>a</sup>	0,60 ± 0,04 <sup>a</sup>	0,45 ± 0,02 <sup>b</sup>

Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – os animais receberam 50% de ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n = 24). Letras diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

Foi observada diferença no ganho de peso final entre os animais segundo a ANOVA ( $F_{(324,16)} = 208126,00$ ,  $p \leq 0,0001$ ). O grupo R obteve menor média final em relação aos outros grupos (C e CAF) (TAB. 2).

Encontrou-se diferença para o coeficiente de eficiência alimentar dos animais ( $F_{(111,69)} = 0,02$ ,  $p \leq 0,0001$ ) pela ANOVA. O grupo CAF obteve maior valor de CEA, seguido do grupo R, e, por fim, do grupo C, como demonstrado na Tabela 2.

O comprimento naso-anal foi apontado como estatisticamente diferente pela ANOVA ( $F_{(451,90)} = 103,29$ ,  $p \leq 0,0001$ ). O grupo de restrição (R) foi menor que o de dieta controle (C) e dieta de cafeteria (CAF) (TAB. 2).

Em relação ao IMC dos animais, a ANOVA identificou diferença ( $F_{(211,57)} = 0,20$ ,  $p \leq 0,0001$ ). Os animais de dieta de restrição (R) foram menores que os outros tratamentos (TAB. 2).

Obteve-se para o peso do baço, diferença significativa pela ANOVA ( $F_{(81,36)} = 0,50$ ,  $p \leq 0,0001$ ). Como demonstrado na Tabela 3, os baços dos grupos CAF e R foram menos pesados que o grupo de dieta controle (C).

**Tabela 3** – Peso absoluto do baço, coração, fígado, rins, suprarrenais e testículos após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016.

Variáveis	C	CAF	R
Baço (g)	0,85 ± 0,10 <sup>a</sup>	0,77 ± 0,08 <sup>b</sup>	0,57 ± 0,05 <sup>c</sup>

<b>Coração (g)</b>	0,96 ± 0,06 <sup>a</sup>	0,96 ± 0,06 <sup>a</sup>	0,57 ± 0,02 <sup>b</sup>
<b>Fígado (g)</b>	10,81 ± 0,90 <sup>a</sup>	10,21 ± 0,91 <sup>a</sup>	7,28 ± 0,78 <sup>b</sup>
<b>Rins (g)</b>	1,38 ± 0,15 <sup>a</sup>	1,16 ± 0,11 <sup>b</sup>	0,88 ± 0,16 <sup>c</sup>
<b>Suprarrenais (mg)</b>	27,13 ± 7,39 <sup>a</sup>	25,50 ± 5,45 <sup>a</sup>	18,83 ± 4,64 <sup>b</sup>
<b>Testículos (g)</b>	1,64 ± 0,11 <sup>a</sup>	1,55 ± 0,10 <sup>b</sup>	1,41 ± 0,09 <sup>c</sup>

Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n = 24). Letras diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

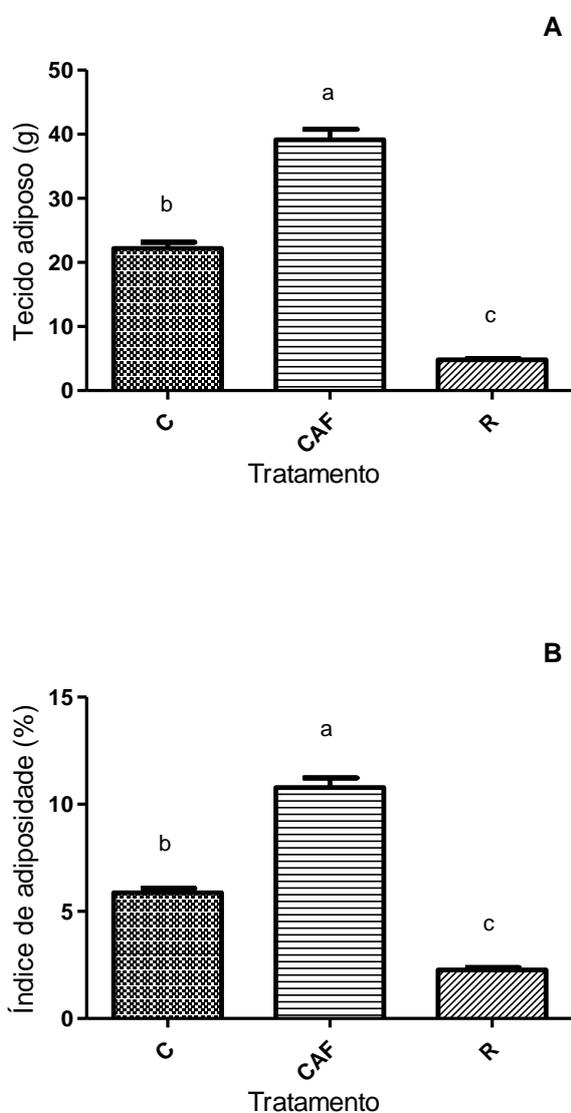
A ANOVA indicou efeito no peso do coração ( $F_{(463,30)} = 1,23$ ,  $p \leq 0,0001$ ). Para o órgão citado, os animais de dieta de restrição (R) foram menores que os grupos de dieta controle (C) e cafeteria (CAF) (TAB. 3).

Para o peso dos rins ( $F_{(146,53)} = 2,98$ ,  $p \leq 0,0001$ ) e do fígado ( $F_{(108,69)} = 80,37$ ,  $p \leq 0,0001$ ), foi indicado efeito pela ANOVA. Ambos os órgãos apresentaram o grupo R menores que os grupos C e CAF. Para o peso dos rins, CAF também foi menor que C (TAB. 3).

A ANOVA apontou efeito de tratamento para o peso das suprarrenais ( $F_{(25,75)} = 0,000904$ ,  $p \leq 0,0001$ ), apresentando o grupo R menores valores em relação aos grupos C e CAF, como visto na Tabela 3.

Foi observada diferença no peso absoluto dos testículos entre os animais segundo a ANOVA ( $F_{(61,30)} = 0,64$ ,  $p \leq 0,0001$ ). Para essa análise, o grupo R obteve o menor valor, seguido de CAF e, por fim, do grupo C (TAB. 3).

A ANOVA apontou efeito de tratamento tanto para o peso absoluto do tecido adiposo abdominal ( $F_{(247,28)} = 7071,11$ ,  $p \leq 0,0001$ ) como para o Índice de Adiposidade ( $F_{(213,82)} = 438,21$ ,  $p \leq 0,0001$ ). Em ambas as avaliações, o grupo de dieta de cafeteria (CAF) foi maior que o grupo de dieta controle (C), que por sua vez, foi maior que o grupo de dieta de restrição (R), tal como é observado no Gráfico 2A e 2B, respectivamente.



**GRÁFICO 2**– Tecido adiposo abdominal (A) e Índice de adiposidade (B) após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n = 24). Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

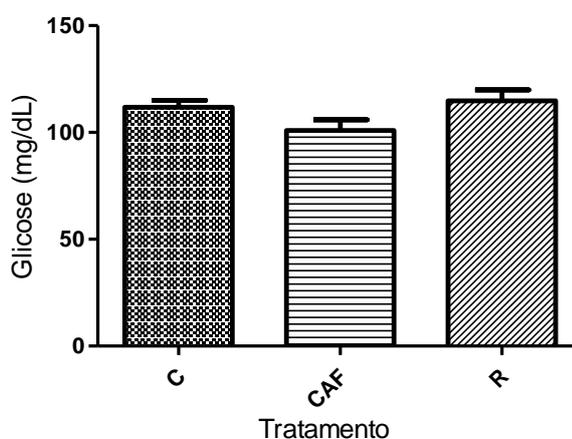
O comprimento dos ossos obteve efeito de tratamento segundo a ANOVA realizada, tanto para a tíbia ( $F_{(143,90)} = 82,60$ ,  $p \leq 0,0001$ ) como para o fêmur ( $F_{(127,50)} = 81,67$ ,  $p \leq 0,0001$ ). Nas duas análises, os animais de restrição (R) tiveram valores menores que os outros grupos. Já para o teor de minerais totais, CAF obteve maiores valores que o grupo C. Todos esses dados estão representados na Tabela 4.

**Tabela 4** – Comprimento da tíbia, do fêmur e teor de minerais totais após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016.

Variáveis	C	CAF	R
Tíbia (cm)	38,95 ± 0,79 <sup>a</sup>	38,84 ± 0,82 <sup>a</sup>	35,67 ± 0,65 <sup>b</sup>
Fêmur (cm)	33,95 ± 0,81 <sup>a</sup>	33,23 ± 0,95 <sup>a</sup>	30,44 ± 0,61 <sup>b</sup>
Minerais totais (%)	34,31 ± 2,45 <sup>b</sup>	36,96 ± 2,02 <sup>a</sup>	35,61 ± 3,88 <sup>b</sup>

Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n = 24). Letras diferentes na mesma linha indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls (p < 0,05).

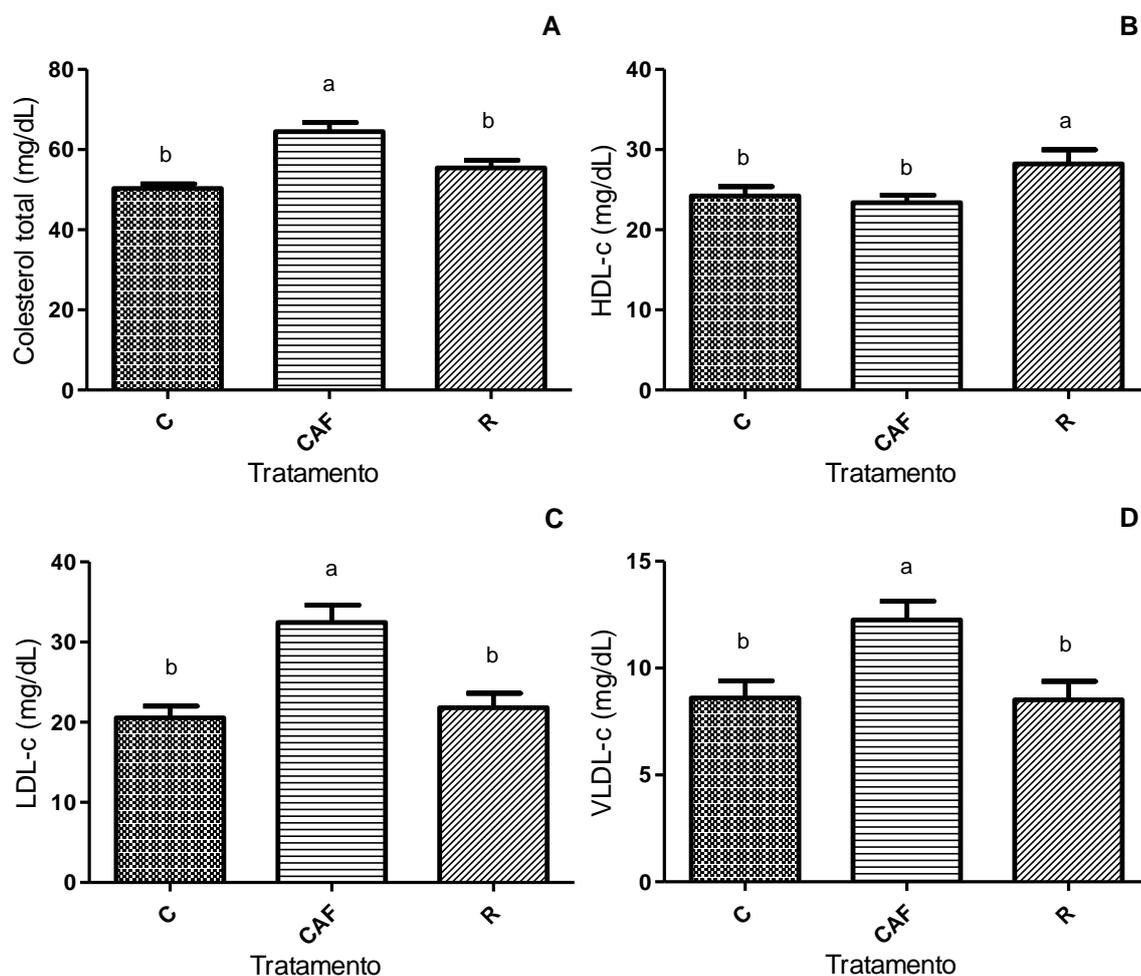
Não foram encontradas diferenças na Glicose sanguínea entre os grupos segundo a ANOVA. Os dados referentes a essa análise estão no Gráfico 3.



**GRÁFICO 3**– Glicose sanguínea após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n = 24). Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls (p < 0,05).

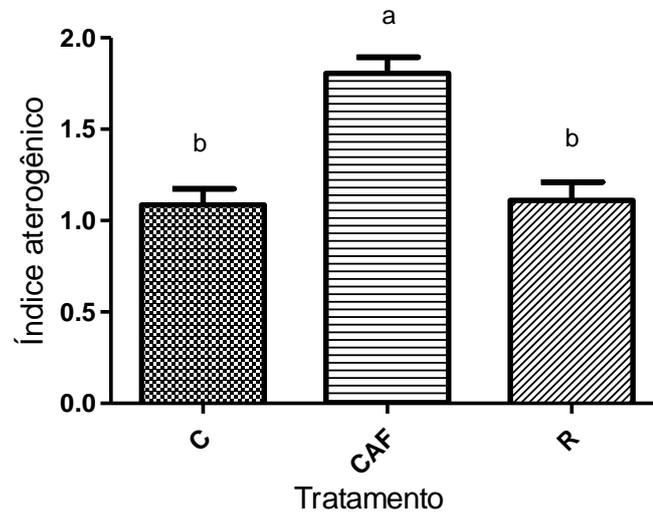
Com relação ao teor de colesterol total, a ANOVA apontou efeito de tratamento ( $F_{(14,22)} = 1074,40$ ,  $p < 0,0001$ ). Os animais do grupo CAF demonstraram maiores índices que C e R (GRÁF. 4A).

Foi verificado através da ANOVA uma diferença nas frações do colesterol: HDL-c ( $F_{(3,85)} = 151,29$ ,  $p < 0,05$ ), obtendo os maiores valores para o grupo R em relação a C e CAF; na fração LDL-c ( $F_{(12,35)} = 699,72$ ,  $p < 0,0001$ ) e na fração VLDL-c ( $F_{(6,48)} = 57,66$ ,  $p < 0,01$ ), com os maiores índices para CAF em relação a C e R. Os dados relativos às frações do colesterol estão apresentados nos Gráficos 4B, 4C e 4D, respectivamente.



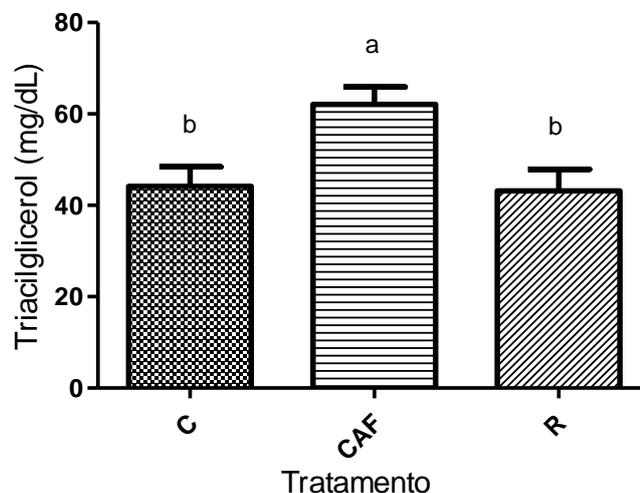
**GRÁFICO 4**– Colesterol total (A), HDL-c (B), LDL-c (C) e VLDL-c (D) plasmáticos após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* ( $n = 24$ ); Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* ( $n = 24$ ); Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* ( $n = 24$ ). Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

O índice aterogênico foi avaliado pela ANOVA ( $F_{(20,22)} = 3,08$ ,  $p < 0,0001$ ), apontando diferença entre os grupos. CAF demonstrou maior índice que os grupos C e R, como demonstrado no Gráfico 5.



**GRÁFICO 5**– Índice aterogênico após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016. Legenda: . Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n = 24). Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

Os valores de triacilglicerol, segundo a ANOVA, obtiveram diferença ( $F_{(6,70)} = 1793,60$ ,  $p < 0,01$ ). Os animais do grupo CAF foram maiores que os outros tratamentos (GRÁF. 6).



**GRÁFICO 6**– Triacilglicerol plasmático após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – os animais

receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n = 24). Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

O valor de lipídios totais ( $F_{(9,87)} = 347,30$ ,  $p < 0,001$ ) e o triacilglicerol hepático ( $F_{(10,06)} = 359,44$ ,  $p < 0,001$ ) apresentaram diferença segundo a ANOVA, com o grupo CAF apresentando maiores índices que C e R para ambas as avaliações. O colesterol hepático dos animais foi avaliado e encontrado diferença pela ANOVA ( $F_{(10,06)} = 359,44$ ,  $p < 0,001$ ), sendo o grupo R menor que os outros grupos (TAB. 5).

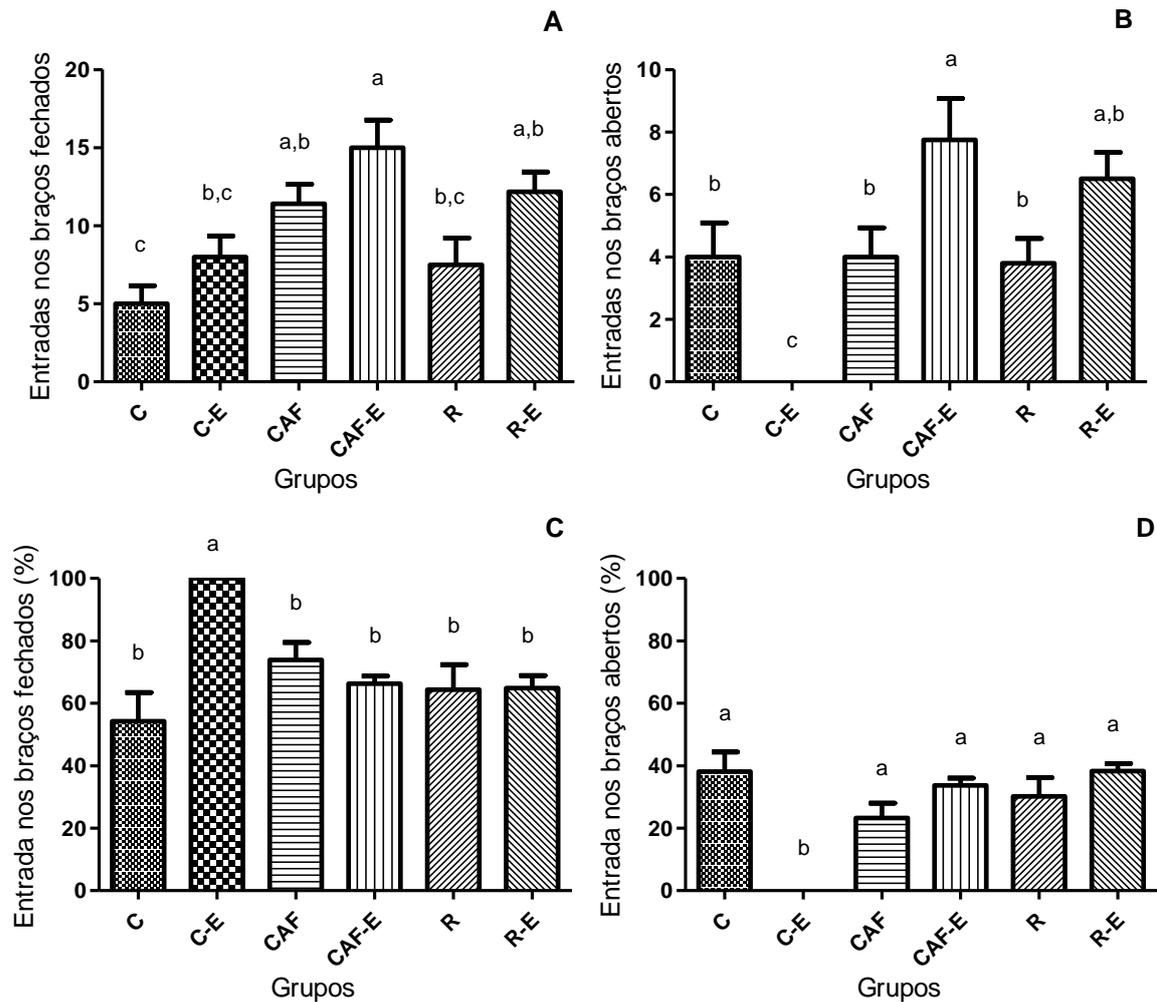
**Tabela 5** – Lipídios totais, Colesterol Total (CH) e Triacilglicerol (TGH) hepáticos após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016.

Variáveis	C	CAF	R
Lipídios (%)	14,10 ± 4,84 <sup>b</sup>	21,36 ± 7,75 <sup>a</sup>	12,79 ± 4,46 <sup>b</sup>
CH (mg/g)	13,93 ± 7,18 <sup>a</sup>	10,72 ± 6,87 <sup>a</sup>	4,53 ± 2,16 <sup>b</sup>
TGH (mg/g)	4,95 ± 2,09 <sup>b</sup>	18,42 ± 8,45 <sup>a</sup>	3,62 ± 0,98 <sup>b</sup>

Legenda: Controle (C) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n = 24); Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n = 24); Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n = 24). Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

Para o número de entradas nos braços fechados ( $F_{(6,47)} = 80,11$ ,  $p < 0,0001$ ) e nos braços abertos ( $F_{(8,28)} = 42,78$ ,  $p < 0,0001$ ) do LCE, a ANOVA apontou diferenças significativas. Nos braços fechados, o grupo CAF-E teve maior número de entradas em relação a C-E, R e C. CAF e R-E ainda foram maiores que C nas entradas dos braços fechados. Já nos braços abertos, o grupo CAF-E foi maior que os grupos de dieta controle (C e C-E), além de R. Ademais, C-E apresentou menor quantidade de entradas nos braços abertos que todos os outros grupos (GRÁF. 7A e 7B).

Quando calculada as relações de entrada nos braços fechados ( $F_{(7,33)} = 1479,80$ ,  $p < 0,0001$ ) e nos braços abertos ( $F_{(11,61)} = 1260,67$ ,  $p < 0,0001$ ), também foi indicada diferença pela ANOVA. O grupo C-E teve maior frequência de entradas nos braços fechados que o restante dos animais. Enquanto isso, nos braços abertos, C-E foi menor que todos os outros tratamentos (GRÁF. 7C e 7D).

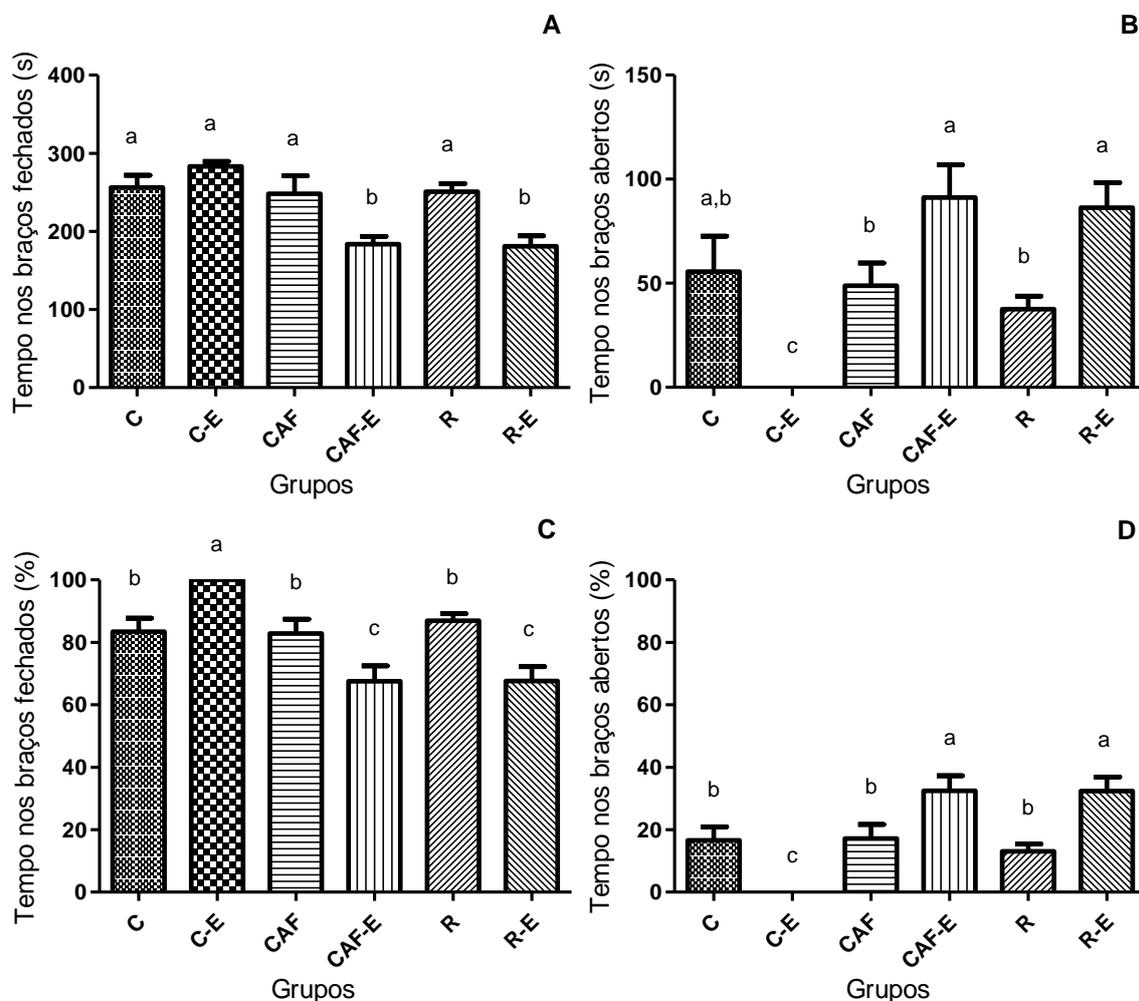


**GRÁFICO 7**– Número de entradas nos braços fechados (A), nos braços abertos (B); relação de entradas nos braços fechados (C) e nos braços abertos (D). Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) - Receberam água e ração *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Controle Efedrina(C-E) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Cafeteria (CAF-E) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Restrição (R-E) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina. Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

O tempo de permanência nos braços fechados ( $F_{(8,75)} = 10504,00$ ,  $p < 0,0001$ ) e nos braços abertos ( $F_{(8,01)} = 6755,90$ ,  $p < 0,0001$ ) do LCE, obtiveram diferenças significativas pela ANOVA. Nos braços fechados, os grupos CAF-E e R-E ficaram menos tempo que o restante. Já nos braços abertos, CAF-E e R-E foram maiores que C-E, CAF e R-E (GRÁF. 8A e 8B).

Calculada a relação de tempo nos braços fechados ( $F_{(10,22)} = 915,50$ ,  $p < 0,0001$ ) e nos braços abertos ( $F_{(10,22)} = 915,46$ ,  $p < 0,0001$ ), também foi indicada diferença pela ANOVA. O grupo C-E foi o maior entre os grupos, seguido dos animais C, R e CAF, e, por fim, os grupos R-E e CAF-E. Enquanto isso, nos braços abertos, os grupos R-E e CAF-E

obtiveram as maiores porcentagens de tempo, enquanto o grupo C-E foi menor que todos os outros (GRÁF. 8C e 8D).



**GRÁFICO 8**– Tempo nos braços fechados (A) e nos braços abertos (B); e relação do tempo nos braços fechados (C) e nos braços abertos (D). Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) - Receberam água e ração *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Controle Efedrina(C-E) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Cafeteria (CAF-E) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Restrição (R-E) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina. Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

O número de vezes em que os animais realizaram o *rearing* ( $F_{(5,33)} = 85,49$ ,  $p < 0,01$ ), *grooming* ( $F_{(4,22)} = 8,56$ ,  $p < 0,01$ ) e *head-dipping* ( $F_{(2,73)} = 21,47$ ,  $p < 0,05$ ) no LCE, foram diferentes pela ANOVA. O grupo R realizou mais vezes o *rearing* em comparação com

todos os outros grupos. Para o *grooming*, o grupo CAF foi maior que C, C-E e R-E. Já para o a quantidade de *head-dipping*, o grupo CAF-E foi maior que C-E (TAB. 6).

**Tabela 6** – Número de *Rearing*, *Grooming* e *Head-dipping* no Labirinto em Cruz Elevado após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016.

Variáveis	C	C-E	CAF	CAF-E	R	R-E
<b>Rearing</b>	10,00 ± 3,74 <sup>b</sup>	7,75 ± 3,77 <sup>b</sup>	5,00 ± 4,24 <sup>b</sup>	8,60 ± 5,68 <sup>b</sup>	16,33 ± 5,35 <sup>a</sup>	10,00 ± 2,90 <sup>b</sup>
<b>Grooming</b>	1,33 ± 1,97 <sup>b</sup>	1,00 ± 1,09 <sup>b</sup>	3,33 ± 2,34 <sup>a</sup>	0,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	1,33 ± 1,21 <sup>ab</sup>	0,17 ± 0,41 <sup>b</sup>
<b>Head-dipping</b>	3,00 ± 3,79 <sup>a</sup>	0,50 ± 0,77 <sup>b</sup>	3,33 ± 2,06 <sup>a</sup>	6,40 ± 4,41 <sup>a</sup>	2,67 ± 1,21 <sup>a</sup>	3,33 ± 2,66 <sup>a</sup>

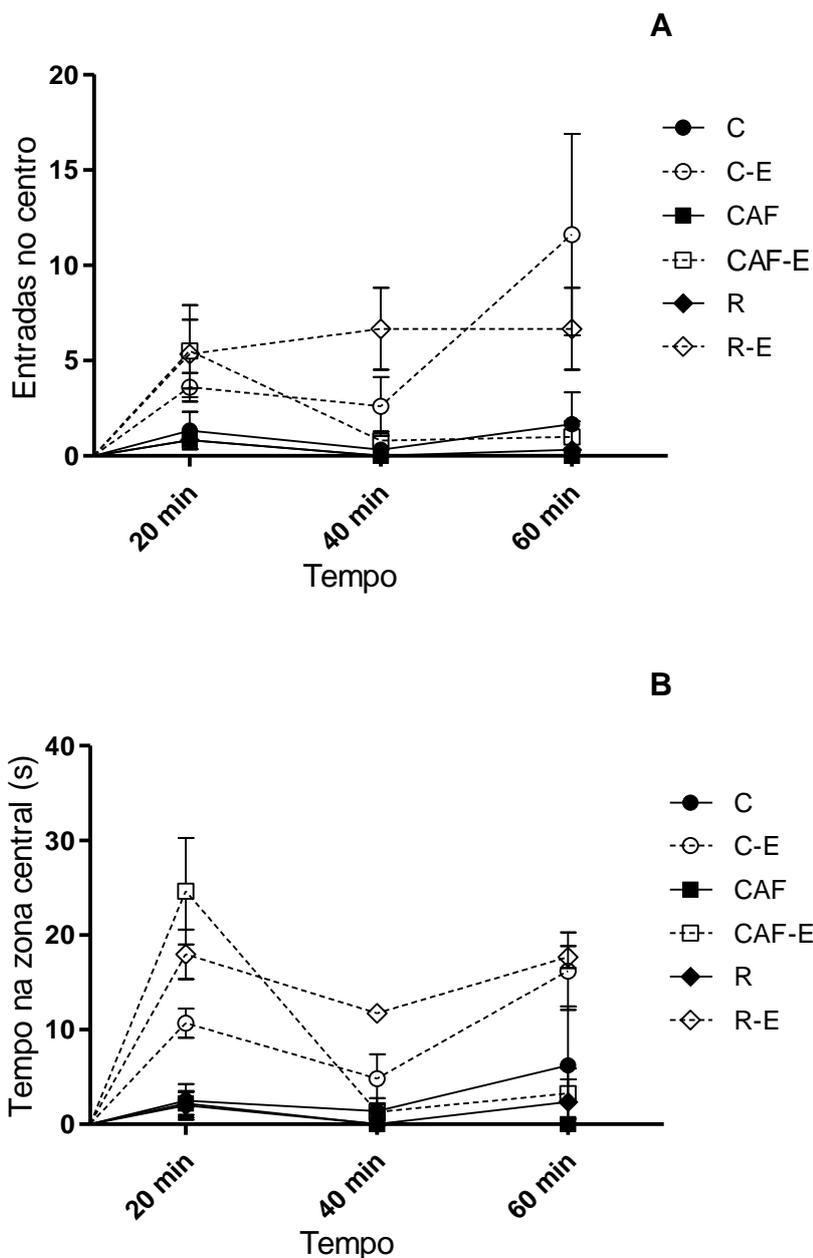
Legenda: Controle (C) - Receberam água e ração *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Controle Efedrina(C-E) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Cafeteria (CAF-E) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Restrição (R-E) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina. Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

O número de entradas na zona central do Campo Aberto teve efeito de tratamento ( $F_{(4,96)} = 131,97$ ,  $p < 0,01$ ) pela ANOVA, sendo os grupos tratados com efedrina (C-E, CAF-E e R-E) maiores que os outros animais.

Foi também detectado efeito de interação entre os fatores tratamento e tempo ( $F_{(2,39)} = 33,38$ ,  $p < 0,05$ ). Nos primeiros 20 minutos, não houve diferença entre os grupos, assim como no tempo de 20-40 minutos. Já nos minutos finais (40-60 minutos), o grupo C-E obteve maior número de entradas na zona central que os restantes (GRÁF. 9A).

O tempo que os animais permaneceram na zona central do campo aberto sofreu efeito de tratamento ( $F_{(9,48)} = 649,05$ ,  $p < 0,0001$ ), tempo ( $F_{(14,59)} = 427,64$ ,  $p < 0,0001$ ) e interação entre tratamento e tempo ( $F_{(6,17)} = 180,75$ ,  $p < 0,0001$ ). Os grupos tratados com efedrina (C-E, CAF-E e R-E) foram maiores que os que tiveram administração de salina (C, CAF e R). Os tempos de 0-20 e 40-60 minutos foram os que os animais mais ficaram na zona central.

Na interação entre tratamento e tempo, nos 20 minutos iniciais os grupos CAF-E e R-E foram maiores que C-E, que foi maior que todos os outros. Na metade do teste (20-40 minutos), não houve diferença entre os grupos. Já na parte final (40-60 minutos), os grupos C-E e R-E foram maiores que o restante. Todos esses dados estão ilustrados no Gráfico 9B.

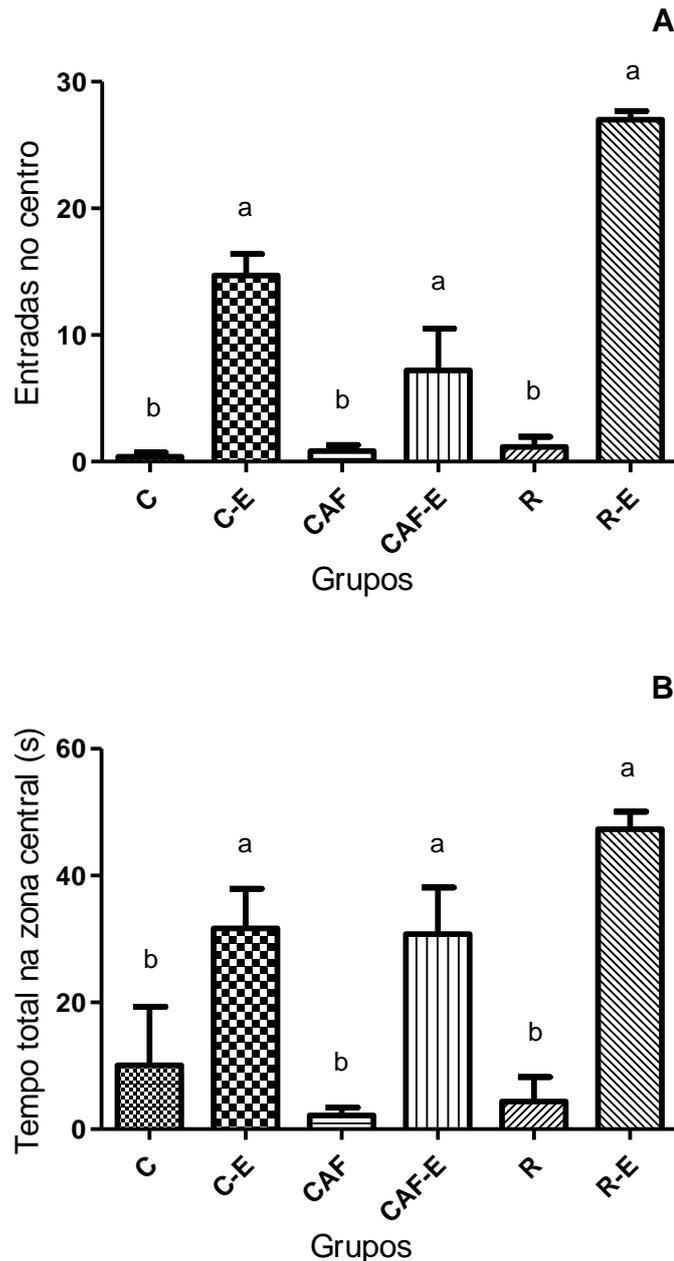


**GRÁFICO 9**– Número de entradas (A), e tempo gasto na zona central do Campo Aberto (B). Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) - Receberam água e ração *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina – linha contínua e círculo fechado; Controle Efedrina (C-E) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina – linha tracejada com círculo aberto; Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina – linha contínua com quadrado fechado; Cafeteria (CAF-E) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina – linha tracejada com quadrado aberto; Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina – linha contínua com losango fechado; Restrição (R-E) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina – linha tracejada com losango aberto. O asterisco indica diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

Foi avaliado separadamente o número de entradas no centro do campo aberto durante os 60 minutos de teste, encontrando-se efeito pela ANOVA ( $F_{(43,76)} = 672,64$ ,  $p$

< 0,0001). Como demonstrado no Gráfico 10A, os grupos R-E, C-E e CAF-E foram maiores que os grupos R, C e CAF.

Também foi verificado o tempo total em que os animais permaneceram na zona central do aparato pela ANOVA ( $F_{(9,77)} = 1982,06$ ,  $p < 0,0001$ ). Os grupos tratados com a efedrina (R-E, C-E e CAF-E) foram maiores que os outros (C, CAF e R) (GRÁF. 10B).



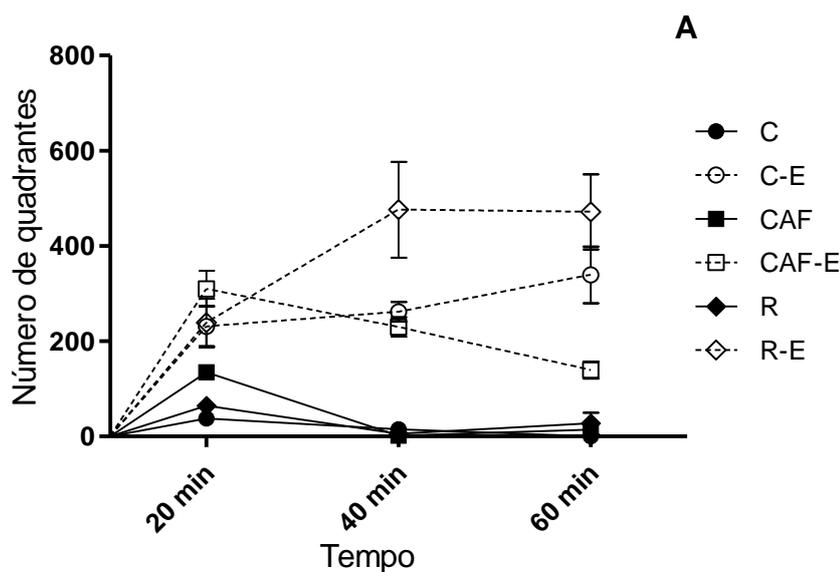
**GRÁFICO 10**– Número de entradas (A), e tempo total gasto na zona central do Campo Aberto (B) durante os 60 minutos de teste. Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) - Receberam água e ração *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Controle Efedrina(C-E) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Cafeteria (CAF-E) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Restrição (R-E) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e

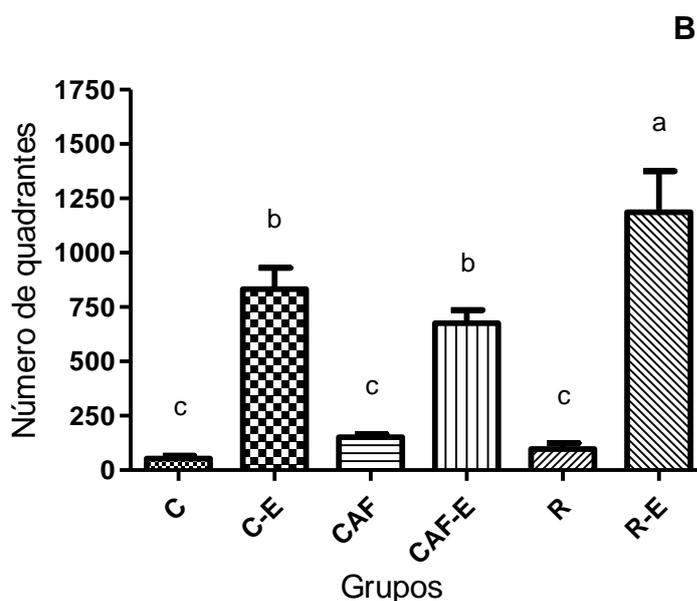
água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina. Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

O número de quadrantes percorridos exibiu efeito em relação ao tratamento ( $F_{(26,40)} = 438927,00$ ,  $p < 0,0001$ ) e interação entre os fatores tratamento e tempo ( $F_{(07,55)} = 42390,00$ ,  $p < 0,0001$ ) pela ANOVA. Em relação ao tratamento, R-E reproduziu o maior índice de deslocamento, seguido de C-E e CAF-E, que ainda foram maiores que os animais que receberam salina (CAF, R e C).

Na interação entre tratamento e tempo, para os primeiros 20 minutos, os grupos de efedrina (CAF-E, R-E e C-E) foram maiores que os demais. No tempo de 20-40 minutos, R-E foi maior que C-E e CAF-E, que por sua vez foram maiores que os grupos de salina (C, CAF e R). No último terço do tempo (40-60 minutos), R-E também foi maior que C-E, que por sua vez, foi maior que os demais (CAF-E, C, CAF e R). Ademais, R-E e C-E aumentaram seu deslocamento em razão do tempo enquanto que CAF-E reduziu seu deslocamento a medida que o teste avançava (GRÁF. 11A).

O número total de quadrantes percorridos durante todo o tempo de teste foi avaliado exibindo diferença pela ANOVA ( $F_{(26,38)} = 1315584,00$ ,  $p < 0,0001$ ). O grupo R-E obteve maior média, seguido dos grupos C-E e CAF-E, que por sua vez, foram maiores que C, CAF e R (GRÁF. 11B).





**GRÁFICO 11**– Número de quadrantes percorridos em função do tempo (A), e quadrantes percorridos durante os 60 minutos de teste no Campo Aberto (B). Diamantina, 2016. Legenda: Controle (C) - Receberam água e ração *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina – linha contínua e círculo fechado; Controle Efedrina(C-E) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina – linha tracejada com círculo aberto; Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina – linha contínua com quadrado fechado; Cafeteria (CAF-E) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina – linha tracejada com quadrado aberto; Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina – linha contínua com losango fechado; Restrição (R-E) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina – linha tracejada com losango aberto. O asterisco em A indica diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ). Letras diferentes entre as colunas em B indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

Foi verificada diferença no número de *rearings* dos animais no Campo Aberto segundo a ANOVA ( $F_{(18,95)} = 5970,21$ ,  $p < 0,0001$ ). Os animais R-E executaram mais esse movimento, sendo maiores que o restante dos grupos, tal como observado na Tabela 7. Já para o número de *grooming* não foi encontrada diferença significativa (TAB. 7).

**Tabela 8** – Número de *Rearing* e *Grooming* no Campo Aberto após quatorze semanas de tratamento. Diamantina, 2016.

Variáveis	C	C-E	CAF	CAF-E	R	R-E
<b>Rearing</b>	$2,57 \pm 2,42^b$	$14,67 \pm 10,19^b$	$4,33 \pm 3,44^b$	$7,06 \pm 6,04^b$	$2,00 \pm 1,67^b$	$82,56 \pm 41,59^a$
<b>Grooming</b>	$6,00 \pm 5,62^a$	$3,87 \pm 3,05^a$	$6,00 \pm 2,61^a$	$7,80 \pm 2,48^a$	$3,33 \pm 4,08^a$	$1,67 \pm 0,82^a$

Legenda: Controle (C) - Receberam água e ração *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Controle Efedrina(C-E) – os animais receberam ração comercial e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Cafeteria (CAF) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Cafeteria (CAF-E) – os animais receberam dieta de cafeteria e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de efedrina; Restrição (R) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum* (n=6), além de injeção de salina; Restrição (R-E) – os animais receberam 50% da ração consumida pelo grupo C e água *ad libitum*

(n=6), além de injeção de efedrina. Letras diferentes entre as colunas indicam diferença significativa pelo teste de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ).

## 6 DISCUSSÃO

Dietas de cafeteria são conhecidas por possuírem em sua constituição alimentos palatáveis, mimetizando os efeitos de uma dieta ocidental humana com indução de obesidade em animais. Por outro lado, os modelos de restrição calórica são simulações experimentais dos quadros de baixo peso e/ou desnutrição.

Os resultados sobre o consumo de alimentos envolvendo dietas de cafeteria na literatura são conflitantes. Burneiko et al. (2006), utilizando ratos Wistar adultos e dieta de cafeteria (ração, chocolate, amendoim e biscoito), encontraram resultados parecidos com os do presente estudo. O grupo controle (somente ração comercial) ingeriu em média mais ração que os animais de cafeteria.

Já no trabalho de Shafat, Murray e Rumsey (2009), os alimentos palatáveis foram capazes de induzir hiperfagia em ratos Wistar adultos. No entanto, foi utilizada uma variedade de 36 tipos de alimentos diferentes, com um protocolo que incluía a variabilidade e rotatividade dos alimentos ofertados aos animais.

A baixa quantidade de alimento ingerida pelo grupo CAF durante as 13 semanas de tratamento pós-lactação, em relação ao controle, é, provavelmente, devida à alta densidade energética da dieta fornecida (CAF = 532,79 kcal.100g<sup>-1</sup>; C = 366,20 kcal.100g<sup>-1</sup>). Dessa forma, esses animais ingeriram uma menor quantidade em valores absolutos de alimento, mas obtiveram, quantitativamente, um maior consumo energético, gerando saciedade.

Os dados de CTR confirmam o que foi apontado no consumo semanal, uma vez que, o grupo de dieta de cafeteria foi menor que o controle. Com um protocolo experimental de 56 dias, Andrade et al. (2013) também utilizando dieta de cafeteria (patê de fígado de galinha, biscoito, *chips* de batata, chocolate, bacon e ração comercial em uma razão de 1:1:1:1:1:2 sem rotatividade), encontrou valores parecidos, com o grupo controle consumindo mais alimento.

Não foi observado nos animais CAF o desenvolvimento de hiperfagia como em outros trabalhos de dieta de cafeteria (SHAFAT, MURRAY, RUNSEY, 2009; ESTADELLA et al., 2011). Shafat, Murray e Rumsey (2009) argumentam que a variabilidade dos alimentos fornecidos tem um papel importante no desenvolvimento de um comportamento hiperfágico.

Já segundo Lutz e Woods (2012), a possibilidade de escolha de alimentos em uma dieta de cafeteria é o fator determinante para a quantidade de ingestão. Estadella et al. (2011) verificaram que quando havia uma rotação entre a dieta de cafeteria e a ração padrão, era observado maior ingestão e ganho de peso dos animais.

Portanto, é possível pressupor que a não-rotatividade dos alimentos da dieta de cafeteria no presente trabalho foi o fator determinante para que os animais CAF não tenham desenvolvido um comportamento hiperfágico.

A ICT reflete o valor energético consumido durante todo o experimento, sendo um dado importante para avaliação nutricional. Foi notado que o grupo CAF obteve maior ingestão energética em relação ao grupo de dieta padrão. Dietas de cafeteria induziram maior ingestão calórica total em outros trabalhos (AKYOL; McMULLEN; LANGLEY-EVANS, 2012; GUGUSHEFF; ONG; MUHLHAUSLER, 2014; MARTIRE; WESTBROOK; MORRIS, 2015; PATERNAIN et al., 2011).

Patterson e Levin (2008) afirmam que ratos com dietas padrões na fase adulta, tendem a ingerir alimentos apenas de acordo com a sua necessidade energética. A alta palatabilidade dos alimentos oferecidos a CAF, mesmo sem variabilidade e a indução de hiperfagia, pode ter induzido esse grupo de animais a consumir uma quantidade energética acima da sua necessidade (SHAFAT; MURRAY; RUMSEY, 2009).

Com relação à alteração no consumo de ração em função do tempo, Novelli et al. (2006) discutem que há uma modificação normal na ingestão de alimentos em função da idade, e conseqüentemente, também na ingestão calórica. Esses mesmos autores encontraram aumento do no início da vida com posterior estabilização da ingestão alimentar na fase adulta.

Resultados parecidos foram encontrados no presente estudo, onde houve um aumento exponencial no consumo de todos os grupos desde a primeira semana pós-lactação (semana 1). A manutenção iniciou-se a partir da semana 5 para o grupo C (56 dias de vida) e da semana 6 para o grupo CAF (63 dias de vida), que perdurou até a última semana de tratamento (13).

O peso corporal ao longo do experimento revelou diferenças em relação ao crescimento regular dos grupos analisados. O grupo de dieta padrão foi maior que os animais de dieta de cafeteria da terceira até a nona semana.

Estadella et al. (2004) verificou que animais tratados com dieta de cafeteria semelhante ao desse trabalho, obtiveram na terceira semana pós-lactação peso mais baixo que os animais controle. Outros trabalhos empregando dieta hipercalórica a partir da lactação até a fase adulta, não demonstraram alteração no peso corporal em relação ao controle ao final do experimento (MUCELLINI et al., 2014; WRIGHT; LANGLEY-EVANS; VOIGT, 2011).

O crescimento exponencial no consumo de ração do grupo C nas três primeiras semanas de tratamento pós-lactação pode ter induzido fortemente o aumento do peso corporal

a partir da quarta semana, o que levou a diferença observada entre os grupos C e CAF. Já a estabilização do consumo diário na fase adulta, somado ao fato de que a densidade energética da dieta e a ingestão calórica dos animais CAF eram maiores, pode ter influenciado no aumento do peso corporal desse grupo, se igualando a C a partir da nona semana de tratamento.

O aumento da gordura abdominal absoluta (retroperitoneal, epididimal e visceral) e do índice de adiposidade em CAF estão relacionados, principalmente, com a grande quantidade de gorduras saturadas e de açúcares presentes na dieta. Ademais, dieta de cafeteria já demonstrou aumento considerável na lipogênese (CHAVES et al., 2008) e de quantidade total de tecido adiposo branco pelo corpo (BEILHARZ; MANIAM; MORRIS, 2014; ESTADELLA et al., 2004).

Em ratos Wistar tratados desde a lactação com dietas de cafeteria, Akyol, McMullen e Langley-Evans (2012) induziram distúrbios metabólicos e acúmulo de gordura perirrenal em machos, e gordura gonadal e perirrenal em fêmeas. O mesmo já foi relatado por Warneke et al. (2014), com uma linhagem de Sprague-Dawley machos, que acumulou grande quantidade de tecido adiposo perirrenal, gonadal e retroperitoneal.

Além disso, o aumento do tecido adiposo abdominal em CAF pode estar relacionado ao peso corporal semelhante desse grupo com os animais C nas últimas semanas de tratamento. Sugere-se que o aumento de peso a partir da nona semana de CAF seja do maior acúmulo de tecido adiposo abdominal, oriundo de uma redução na taxa de metabolismo basal dos animais desenvolvida durante a fase adulta (84 dias de vida).

Reichelt et al. (2015) alertam para os perigos da ingestão de dietas ricas em gorduras saturadas e açúcares simples, podendo levar a sobrepeso, obesidade, doenças cardiovasculares e desordens metabólicas. O acúmulo de tecido adiposo na região abdominal é visto hoje como um dos principais fatores para todas essas complicações (DESPRÉS et al., 2008; HWANG et al., 2015; ROLFE et al., 2015).

Há ainda um risco maior quando dietas hipercalóricas são consumidas no início da vida (SASAKI et al., 2013). Diversos estudos na literatura concluíram que a dieta de cafeteria quando instituída precocemente pode levar ao sobrepeso e/ou obesidade (AKYOL; McMULLEN; LANGLEY-EVANS, 2012; BAYOL et al., 2008; REICHELTL et al., 2015), acúmulo de tecido adiposo (ESTADELLA et al., 2004, 2011) e desordens metabólicas (AKYOL; LANGLEY-EVANS; McMULLEN, 2009; LALANZA et al., 2014).

Resultados de eficiência energética maiores para dieta de cafeteria (composta de chocolate, amendoim e biscoito), e para dietas hiperlipídicas (com acréscimo de banha de porco a 10%) em ratos já foram encontrados na literatura (NOVELLI, et al., 2006; TEIXEIRA et al., 2013).

A razão entre a densidade energética dos alimentos e a quantidade ingerida é um fator importante para o controle do peso corporal (CHICCO et al., 1999). Ademais, a indução de obesidade é vista como o resultado da energia ingerida excedendo a energia gasta (ACHESON, 2004). O CEA encontrado indica que o grupo CAF ganha mais peso ingerindo uma menor quantidade de alimentos, devido ao alto consumo calórico de uma dieta rica em gorduras saturadas e açúcares simples.

O IMC é uma medida simples e rápida para avaliação de obesidade (MUTISO; RONO; BUKACHI, 2014) estando correlacionado com hiperleptinemia (LIMA et al., 2016), alterações eletrocardiográficas (MUTISO; RONO; BUKACHI, 2014), dos lipídeos plasmáticos e dos sistemas de defesa antioxidantes (LIMA et al., 2016, NOVELLI et al., 2006).

Lima et al. (2016), utilizando dieta de cafeteria (leite condensado e açúcar acrescentados à ração) durante 30 semanas, demonstraram que o IMC dos animais alterou significativamente perante ao grupo controle.

Não foi constatada diferença no CNA e no IMC entre os animais CAF e C. Porém, nas últimas semanas de tratamento, ocorreu um maior ganho de peso por parte do grupo CAF, observando-se uma tendência em aumentar esse parâmetro nas semanas seguintes. Provavelmente, se fosse adotado um protocolo experimental mais longo, os animais de cafeteria iriam demonstrar tanto um GPF como um IMC maior.

Trabalhando com uma dieta hiperlipídica (37 % p/p), em ratos Wistar adultos, Frommelt et al. (2014) avaliaram os possíveis impactos da dieta sobre a formação e composição óssea, encontrando redução na absorção de cálcio e aumento na absorção de fósforo. Outros estudos em humanos (AGNEL; HOLDSWORD, 1971) e em ratos (GACS; BARLTROP, 1977) demonstraram relações parecidas.

A técnica de dosagem da quantidade de minerais ósseos desenvolvida no presente trabalho avalia a quantidade total de minerais presentes nos tecidos (da tíbia e fêmur), sem distinguir, por exemplo, o cálcio e o fósforo (ASSOCIATION OF OFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS, 2000). Dessa forma, a maior quantidade total de minerais no grupo CAF pode ser advinda de uma maior absorção fosfórica nos ossos desse grupo.

Para o grupo de restrição era ofertado somente 50% do consumo dos animais controle. Assim, já era esperado o menor consumo alimentar semanal, CTR e ICT, já que esse grupo possuía uma restrição da quantidade de alimento. Outros autores utilizaram metodologias de restrição alimentar parecidas em seus trabalhos e obtiveram resultados semelhantes (GOVIC et al. 2016; MELO et al., 2016; SHARMA et al. 2013).

Dietas de restrição desde a lactação, assim como neste trabalho, resultaram em pesos corporais mais baixos que o controle ao longo das semanas de experimento (MOURA et al., 2007; ZHANG et al., 2010). A restrição calórica proposta (50% do consumo do grupo C), alterou o desenvolvimento corporal padrão, gerando também um GPF mais baixo e um menor crescimento (CNA).

O mesmo ocorreu com ratos adultos no trabalho de Melo et al. (2013) que obtiveram GPF menor, e em filhotes no estudo de Zhang et al. (2010) que demonstraram desenvolvimento corporal mais baixo. Ambos os trabalhos empregaram restrição de 50%.

O grupo R obteve maiores índices de CEA que os de dieta padrão. Utilizando restrição calórica de 50% desde a lactação em ratos Wistar, Melo et al. (2016), também encontraram um coeficiente maior que o grupo que recebeu ração *ad libitum*.

O maior CEA encontrado em R em relação ao grupo C pode ser devido a uma redução da taxa metabólica basal que ocorre em animais tratados com dietas de restrição graves desde os períodos iniciais da vida (MELO et al. 2016). A redução da energia necessária para manter os processos essenciais ao organismo nos animais R pode ter levado, proporcionalmente, a uma maior eficácia em transformar o alimento que era ingerido em aumento do peso em relação ao grupo C.

O grupo R também possuiu menor IMC. Tanto os valores absolutos de CNA, como os de GPF dos animais de restrição calórica de 50%, estavam mais baixos, resultando em um IMC menor. Claycombe et al. (2015), relatam que o peso é um dos fatores mais afetados nos modelos de desnutrição em ratos.

Mesmo trabalhando com uma dieta menos restrita (75%), Cesani, Oyhenart e Pucciarelli (2014) encontraram diferenças no comprimento e no peso corporal, e, logo, também no índice de massa corporal de ratos Wistar tratados desde a gestação. Os autores ainda discutem que esses animais tiveram um desenvolvimento não linear em relação ao padrão, com conseqüente retardo no crescimento e desnutrição.

Dietas de restrição quando aplicadas nas fases iniciais da vida, vem sendo descritas como indutoras de um prejuízo no desenvolvimento padrão ósseo (CAMERON;

ESHELMAN, 1996; FERNANDES et al., 2007; HERRING, 1993). Provavelmente devido a esse fator, o grupo R obteve menor comprimento do fêmur e da tíbia.

Em contraste aos outros grupos, a dieta de restrição proporcionou um baixo índice de adiposidade e de tecido adiposo abdominal. O ganho de peso reduzido desses animais está também associado ao menor acúmulo de reservas energéticas, com pouca deposição de gordura, inclusive na região abdominal.

O peso do baço nos animais de dieta de cafeteria foi menor do que os animais controle. Resultados parecidos foram encontrados por Howard et al. (1999), utilizando camundongos *ob/ob*, animais que sofreram alteração genética para a ineficiência na produção de leptina.

De uma forma semelhante, Martinez-Micaelo et al. (2015) induziram ratos Wistar jovens a obesidade através de dieta de cafeteria durante 13 semanas, o resultado foi atrofia do baço em relação aos animais controle.

A obesidade é comumente associada com a indução de distúrbios imunológicos. Existem evidências de uma correlação entre o aumento do tecido adiposo e uma diminuição na produção e/ou maturação de células imunocompetentes (DIXIT, 2008; KARLSSON; SHERIDAN; BECK, 2010; MILNER; BECK, 2012), com consequente atrofiamento dos órgãos envolvidos: timo e baço (MARTINEZ-MICAELO et al., 2015).

O processo pelo qual ocorre essa diminuição imunitária em indivíduos obesos parece estar relacionado com a produção de leptina (GRENHA et al., 2013). Esse hormônio, produzido principalmente em adipócitos, é responsável pelo controle do peso e da fome, sendo conhecido popularmente como hormônio da “saciedade” (PROLO; WONG; LICINIO, 1998).

A leptina também é capaz de agir no corpo como um potente imunomodulador, induzindo a linfopoiese e mielopoiese, e envolvendo a ativação e maturação de células T, no timo e no baço, respectivamente (BATISTA et al., 2014; HOWARD et al., 1999; MARTINEZ-MICAELO et al., 2015).

A obesidade pode levar a um estado de resistência a leptina no indivíduo. Devido ao grande acúmulo de tecido adiposo, e de produção de leptina pelos adipócitos, estudos vêm demonstrando que pode haver resistência central e periférica a esse hormônio, levando inclusive a uma piora geral no quadro ingestão alimentar e ganho de peso (CARO et al., 1996; MUCELLINI et al., 2014; PROLO; WONG; LICINIO, 1998).

Assim, a atrofia do baço apresentada pelos animais CAF, possivelmente ocorreu devido a um processo de resistência a leptina, com conseqüente queda nos processos imunomodulatórios e diminuição do peso do órgão linfóide.

Estudos demonstram aumento no peso do coração de animais tratados com dietas hipercalóricas em relação aos animais de dieta padrão (PANCHAL et al., 2012; POUDYAL; CAMPBELL; BROWN, 2010; SABATER et al., 2014). Dietas de cafeteria são capazes de provocarem elevação do peso dos órgãos por estimularem a deposição de gordura nos mesmos (PANCHAL et al., 2010).

Embora não tenha havido diferenças entre o peso do coração dos animais CAF e C, mais estudos são necessários. Tratamentos dietéticos semelhantes já induziram em camundongos BALB/c danos a esse órgão sem comprometimento do peso, com acúmulo considerável de gordura, esteatose e fibrose coronária arterial perivascular (ZEENI et al., 2015).

Pinotti et al. (2007) tratando ratos durante dois meses com dietas ricas em ácidos graxos insaturados ou saturados, demonstraram que pode haver estresse oxidativo e lesões ultraestruturais miocárdicas discretas, sem comprometimento da função mecânica do coração.

Mercer, Duncan e Archer (2014) não encontraram diferença para o peso do fígado, trabalhando com uma dieta composta por ração e chocolate em ratos Sprague-Dawley adultos. O mesmo ocorreu para Sabater et al. (2014) e Romero et al. (2014), ambos trabalhando com ratos Wistar e dieta de cafeteria com oferta de alimentos variados.

De uma forma semelhante ao peso do coração, o fígado dos animais CAF também não teve alteração em relação ao grupo C. No entanto, Zeeni et al. (2015) detalham em sua pesquisa que o alto consumo de alimentos gordurosos por ratos, está associado à elevação dos triacilgliceróis plasmáticos e sua acumulação hepática.

Kanasaki et al. (2013) afirmam que a obesidade ou o sobrepeso podem ter influência direta na atrofia dos rins e na sua função normal. González et al. (2005) verificaram uma redução da massa do rim em pacientes obesos.

Zeeni et al. (2015) avaliaram possíveis impactos no rim de uma dieta de cafeteria composta por chocolate, biscoito e amendoim. Foram encontradas inflamação e fibrose intersticial, além de atrofia tubular. Portanto, é possível que os animais CAF tenham desenvolvido atrofia renal em função da sua dieta e do estado de obesidade em que se encontravam.

A ingestão de dietas hiperlipídicas não influenciou o tamanho dos testículos no estudo de Silva et al. (2013). Contudo, há a possibilidade de interferirem na funcionalidade do órgão, com diminuição do diâmetro dos tubos e da altura do epitélio seminífero, comprometendo também a morfologia celular. O comprometimento das estruturas e da morfologia testicular em CAF pode ter sido um possível motivo diminuição do peso desse órgão.

Além disso, já foi verificado que dietas ricas em gorduras podem comprometer a síntese de testosterona e espermatogênese (MAGNUSDOTTIR et al., 2005; SEBOKOVA et al., 1988).

Em geral, todos os pesos de órgãos (baço, coração, fígado, rins, suprarrenais e testículos) do grupo R foram menores que os outros grupos. Outros trabalhos, com dietas de restrição proteico e/ou calóricas demonstraram resultados análogos (DESAI et al., 2005; MELO et al., 2013).

O desenvolvimento ponderal dos órgãos de um animal está intimamente ligado com o seu grau de nutrição. Sendo assim, animais que são expostos à subnutrição ou desnutrição no início da vida podem ter, além da funcionalidade de diversos órgãos comprometida, alterações celulares que podem levar ao atrofiamento (WIDDOWSON; McCANCE, 1975; WINICK; NOBLE, 1965; WINICK; NOBLE, 1966).

Nenhuma das dietas alterou os níveis de glicose plasmática frente ao grupo de dieta padrão. Estudos anteriores já demonstraram que animais com dietas obesogênicas obtiveram aumento nos índices de insulina plasmática, o que proporcionou o estado de normoglicemia (FOSTER et al., 2009; MACEDO et al., 2012; PRADA et al., 2005). Da mesma forma, a restrição calórica também não proporcionou alteração na glicose, como no trabalho de Melo et al. (2016).

A avaliação dos lipídios plasmáticos no grupo de cafeteria indica que esses animais foram induzidos a um distúrbio dislipidêmico. Foram obtidos valores de colesterol total, LDL-c, VLDL-c e triacilglicerol mais altos em relação ao grupo C.

Alguns autores, utilizando dietas de cafeteria semelhantes à desse estudo (ZEENI et al., 2013), ou mais variada (MACEDO et al., 2012), também encontraram estabelecimento de dislipidemia.

O LDL é o principal carreador de colesterol para dentro das células, estando associado muitas vezes ao início e aceleração do processo aterosclerótico, enquanto que o HDL atua de forma inversa, levando o colesterol presente na corrente sanguínea diretamente

para o fígado, para ser metabolizado (FAGHERAZZI et al., 2008). A razão LDL/HDL-c alta é considerada um fator de risco cardiometabólico (KIEN et al., 2014; SUBRAMANIAN; CHAIT, 2012).

Tem sido relatado que a dieta ocidental é capaz de promover alterações no metabolismo lipídico de animais experimentais, de maneira semelhante à observada em seres humanos (BUETTNER et al., 2007).

O alto consumo de carboidratos simples, que são alimentos característicos de uma dieta de cafeteria, pode levar a redução das concentrações séricas de HDL-colesterol e aumento de LDL-c, promovendo um perfil lipídico adverso (BRIAND et al., 2012). Os animais de cafeteria, portanto, obtiveram uma relação de risco entre as frações do colesterol, provavelmente relacionado aos alimentos da sua dieta.

O VLDL-c é uma lipoproteína que tem como função carrear o triacilglicerol do fígado para a corrente sanguínea para que este seja armazenado. Dietas ocidentais e obesidade estão fortemente ligadas à maior síntese de VLDL-c hepática (BRIAND et al., 2012; SUBRAMANIAN; CHAIT, 2012). Portanto, o aumento da porção VLDL-c está fortemente ligada à elevação dos níveis de triacilglicerol nos animais CAF.

O aumento dos teores de triacilglicerol e de ácidos graxos livres na corrente sanguínea é característica intrínseca das dislipidemias (ARNER, 2002). Ao mesmo tempo, o excesso de triacilglicerol circulante pode ser armazenado em outros tecidos, sendo em maior parte no tecido adiposo, mas podendo incluir também o músculo esquelético, o coração, os rins e fígado (MUOIO; NEWGARD, 2006).

Esse armazenamento em grande quantidade, principalmente no tecido adiposo e fígado, pode promover a indução de resistência a hormônios e distúrbios metabólicos, como resistência a insulina e leptina, que por sua vez, podem induzir a diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, respectivamente (SUBRAMANIAN; CHAIT, 2012).

Como discutido anteriormente, houve acúmulo de gordura abdominal nos animais de cafeteria, e, além disso, a atrofia do baço foi sugerida como uma possível consequência de resistência a leptina. A hipertrigliceridemia observada nos animais CAF corrobora com essas afirmações, visto que o triacilglicerol tem como sua principal via de armazenamento o tecido adiposo, e, o acúmulo exacerbado desse tecido é descrito como um fator importante para indução de resistência a leptina.

O índice aterogênico calculado também ratifica a análise do perfil lipídico, sendo os animais CAF mais propensos ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Processos ateroscleróticos estão relacionados à intensa inflamação, resultante da interação de macrófagos, colesterol oxidado (LDL-c) e alguns componentes celulares da parede arterial. Esse processo pode gerar a obstrução parcial ou total dos vasos, levando ao possível desenvolvimento de angina, doença arterial coronariana, periférica ou carótida, acidente vascular encefálico e doenças renais (ROSS, 1999).

A associação entre o aumento do tecido adiposo abdominal, elevação dos índices de colesterol total, LDL-c e triacilglicerol nos animais CAF é característico de um quadro de síndrome metabólica. Essa condição aumenta o risco do desenvolvimento de diabetes mellitus, doenças cardiovasculares – como a isquemia cardíaca e o acidente vascular cerebral – além do desenvolvimento de câncer (O'NEILL; O'DRISCOLL, 2015).

A dieta de cafeteria proporcionou também o acúmulo de lipídios e triacilglicerol no fígado. Outros autores já identificaram uma piora no perfil lipídico hepático proveniente de dietas hiperlipídicas (DÍAZ-RÚA et al., 2015; TEIXEIRA et al., 2013).

Perona et al. (2000) sugerem que a composição de ácidos graxos livres da dieta pode proporcionar o acúmulo de gorduras no fígado, especialmente quando se trata de ácidos graxos saturados, o que apoia os resultados demonstrados no presente trabalho para CAF.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é o tipo mais comum de doença crônica no fígado. É caracterizada pelo acúmulo de gordura em indivíduos que não tem histórico de uso de álcool. É comum na DHGNA a presença de esteatose e necroinflamação, que podem evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (ABREU et al., 2014).

Abreu et al. (2014) também evidenciaram uma piora nos lipídeos séricos de ratos Fischer tratados com ração acrescida de óleo de soja e colesterol. Esse perfil plasmático parecido com o do presente trabalho, também foi relacionado com esteatose hepática.

Portanto, os animais CAF por ingerirem uma grande quantidade de gorduras saturadas na dieta, obtiveram um acúmulo de lipídios no sangue e no fígado, o que pode ter levado ao desenvolvimento de DHGNA e/ou esteatose hepática. No entanto, mais estudos voltados para a análise histológica do órgão, bem como a presença de marcadores da DHGNA são necessários para a confirmação dessa hipótese.

Animais tratados com dieta de restrição já tiveram seus níveis de HDL-c aumentados e LDL-c diminuídos, como no estudo de Melo et al., (2016). Ademais, esse tipo de tratamento dietético, com menor restrição, já foi indicado como um marcador de longevidade em animais (STEIN et al., 2003).

Verdery et al. (1997) utilizaram macacos Rhesus (*Macaca mulatta*) com restrição calórica de 30%, encontrando alterações no perfil lipídico frente aos animais de dieta padrão, com frações do HDL-c aumentadas nos grupos de restrição.

Ainda segundo Verdery et al. (1997) os mecanismos envolvidos na melhora do perfil lipídico com aumento do HDL-c permanecem desconhecidos. Os autores hipotetizam que a imposição desse tipo de dieta pode alterar a produção e/ou metabolismo das frações do colesterol, e que essas mudanças podem ser devido à composição corporal dos animais e a distúrbios no metabolismo glicídico.

Portanto, os resultados do perfil lipídico dos animais R confirmam o que foi exposto por outros autores (MELO et al., 2016; VERDERY, et al., 1997). Mesmo sendo um modelo de restrição grave, a dieta proposta pode modificar os lipídios plasmáticos do animal, gerando uma melhora em suas frações, o que pode ter benefícios cardiovasculares.

Os níveis de colesterol hepático no grupo R apresentaram-se baixos em relação aos animais do grupo de dieta padrão. Moraes et al. (2014) não encontraram diferenças para esse atributo, em ratos tratados com dieta hipoproteica desde a gestação. Provavelmente, a baixa deposição de colesterol no fígado desses animais (R), está relacionada aos elevados níveis de HDL-c encontrados no plasma sanguíneo.

Segundo Pawlak et al. (2012), ratos tendem a ficar na zona pertencente aos braços fechados quando testados no Labirinto em Cruz Elevado. Ainda de acordo com esses autores, um maior número de entradas nesses braços sugere um comportamento do tipo ansioso, enquanto que, a maior frequência de entradas nos braços abertos indicaria baixa ansiedade.

Tendo em vista o efeito somente das dietas sobre as entradas nos braços fechados do LCE, o grupo CAF foi maior que o grupo C. Nota-se um aumento no número de entradas nos braços fechados, o que poderia sugerir que a dieta de cafeteria teria tido um efeito do tipo ansiogênico e/ou de aumento na locomoção desses animais.

Segundo Warneke et al. (2014), quando animais são colocados em situações aversivas e/ou estressantes, o comportamento de *grooming* pode ser caracterizado por aumento da ansiedade. Dessa forma, o maior número de *grooming* realizados por CAF corrobora com a avaliação de aumento da ansiedade desse grupo no LCE.

Warneke et al. (2014) e Peleg-Raibstein et al. (2012), com protocolos experimentais que envolviam a alimentação desde as fases iniciais da vida com dietas de cafeteria ou hiperlipídica, respectivamente, encontraram aumento da ansiedade nos animais adultos.

Quando verificado o efeito da efedrina, houve um aumento das entradas nos braços fechados por todos os grupos (C-E, CAF-E e R-E), além de elevação das entradas nos braços abertos em CAF-E, frente ao grupo controle.

Naef et al. (2011), verificaram que ratos Sprague-Dawley tratados desde a última semana de gestação com dieta hiperlipídica (30% de gordura) apresentaram diminuição de receptores do tipo D<sub>2</sub> pré-sinápticos e aumento de transportadores de recaptção de dopamina.

Esses autores ainda discutem que o *feedback* negativo proporcionado pelos receptores D<sub>2</sub> pré-sinápticos, em resposta a elevações na quantidade de dopamina liberada na zona sináptica, estaria comprometido. Sendo assim, provavelmente, o aumento dos transportadores de recaptção seria um mecanismo compensatório desenvolvido pelos animais tratados com dietas hiperlipídicas (NAEF et al. 2011).

Com tratamento dietético semelhante desde a gestação, Naef, Gratton e Walker (2013), demonstraram que há uma maior elevação, em relação aos animais controle, na síntese de dopamina na região do *nucleus accumbens* quando os animais de dieta hiperlipídica eram expostos a situações de estresse.

Trottier et al. (1998) verificou que ratas mães que consumiam dieta hiperlipídica na gestação evidenciavam grandes quantidades de gordura e de leptina no leite materno. Além disso, seus filhotes também demonstravam aumento nos níveis de leptina plasmática.

Naef et al. (2008) hipotetizam que um dos possíveis promotores das alterações verificadas no sistema dopaminérgico dos animais tratados com dieta hiperlipídica seja a leptina. O aumento na síntese e liberação desse hormônio pode contribuir para a mudança na neurotransmissão dopaminérgica

Estudos demonstram que há correlação entre disfunções no sistema dopaminérgico em animais e ansiedade (POPOVA et al., 1996; RODGERS; MIKULINA; COLE, 1994).

Kholodar, Amikishieva e Anisimov (2013) notaram que a administração intranasal de dopamina, superando a barreira hematoencefálica, produzia em camundongos um aumento da locomoção frente ao teste do Campo Aberto e diminuição da ansiedade, verificada no Labirinto em Cruz Elevado.

De uma forma análoga, drogas estimulantes envolvidas no sistema dopaminérgico também foram correlacionadas com aumento da locomoção em animais (WELLMAN et al., 1998)

Possivelmente, os animais CAF obtiveram através da dieta oferecida desde a lactação, uma alteração no sistema dopaminérgico, com diminuição de receptores D<sub>2</sub> pré-sinápticos e aumento dos transportadores de recaptção. Portanto, o maior número de entradas nos braços fechados do grupo CAF advém de uma maior quantidade de dopamina na zona sináptica, o que pode ser entendido como um aumento na locomoção/atividade exploratória.

A efedrina, por possuir efeitos de bloqueio na recaptção dopaminérgica e de aumento na liberação a partir da zona pré-sináptica, pode ter gerado nos animais CAF uma concentração maior ainda de dopamina na região sináptica, em comparação com os animais C. Dessa forma, o grupo CAF-E teve um aumento tanto da atividade locomotora (o aumento das entradas nos braços fechados) como um efeito ansiolítico (observado pelo maior número de entradas nos braços abertos).

Curiosamente, quando avaliado para o grupo C-E as entradas nos braços abertos e o de tempo de permanência, é perceptível que a efedrina reduziu o número de entradas para zero, e consequentemente, o tempo de permanência nessas zonas também foi nulo.

Drogas do tipo anfetaminas, quando aplicadas de forma aguda, produziram em animais resultados controversos. Já foi descrito na literatura efeitos ansiogênicos e ansiolíticos de acordo com a situação de teste (MORLEY; MCGREGOR, 2002), com a dose (LIN et al., 1999), e espécie e linhagens dos animais utilizados (GREEN; MCGREGOR, 2002). Porém, são mais comuns na literatura aumento da ansiedade (BHATTACHARYA et al., 1998; GURTMAN et al., 2002; LIN et al., 1999; MALDONADO; NAVARRO, 2000, 2001; NAVARRO; MALDONADO, 1999, 2002).

Assim, parece haver também uma associação entre a administração aguda de drogas do tipo anfetamínicas em animais que foram tratados desde a lactação com diferentes tipos de dietas, como as obesogênicas (dieta de cafeteria) ou de desnutrição (dieta de restrição calórica). Sugere-se que animais obesos e/ou desnutridos precocemente parecem ter respostas do tipo ansiolíticas, enquanto que os de dieta padrão tem uma resposta ansiogênica.

O aumento de permanência nos braços abertos e diminuição do tempo nos braços fechados já foram relatados anteriormente em associação com a administração de dopamina intranasal (KHOLODAR; AMIKISHIEVA; ANISIMOV, 2013).

Os animais CAF-E e R-E aumentaram o tempo de permanência nos braços abertos, enquanto C-E não entraram nessa zona e por isso sua permanência nesses braços é nula.

Assim, é mais uma vez sugerido o efeito ansiolítico da efedrina nos animais de cafeteria, que ao receberem a droga, entraram mais vezes e ficaram mais tempo nos braços abertos. Para os animais R-E, é também indicado um efeito de diminuição da ansiedade, visto que, segundo Pawlak et al. (2012), o tempo de permanência nos braços é um dos fatores mais importantes para averiguação do estado ansioso.

Quando animais são colocados em um ambiente novo, existe uma tendência em explorar esse espaço (ASPIDE et al., 1998). Comportamentos como a deambulação (exploração horizontal), e o de levantar-se sob as patas traseiras (exploração vertical), também conhecido como *rearing*, são comuns em condições padrões e podem ser classificados como “busca pela novidade” ou impulsividade (ASPIDE et al., 1998; PAWLAK et al., 2012).

Tendo em vista somente os tratamentos dietéticos (C, CAF e R), os resultados do *rearing* do grupo R demonstram uma frequência maior de execução desse comportamento no LCE. Isso indica que o grupo R obteve maior exploração vertical e maior estímulo sensorial de busca pela novidade (BELLUSCIO et al., 2014).

Almeida, Garcia e Oliveira (1993) também relataram mais *rearings* em ratos Wistar tratados com dieta de restrição proteica desde o período pós-natal. Os autores discutem que isso pode indicar um aumento na exploração e na impulsividade desses animais possivelmente acarretada pela alteração em sistemas cerebrais que regularizam o comportamento natural em situações aversivas.

Já o trabalho de Menza et al. (1993) discute que o estímulo de busca pela novidade é modulado pelo sistema dopaminérgico, e que, qualquer alteração em seus circuitos pode levar o indivíduo a desenvolver várias manifestações clínicas cognitivas e sensoriais.

Vucetic et al. (2010) utilizando camundongos (C57BL/6J) tratados com dieta hipoproteica (6 % de proteína) desde a gestação, verificaram um aumento de tirosina hidroxilase e da expressão gênica de dopamina na área tegmental ventral, *nucleus accumbens* e no córtex pré-frontal. Segundo esses autores, essas alterações dopaminérgicas são semelhantes as que ocorrem quando animais são expostos a cocaína, com modificações típicas de hiperatividade e aumento da locomoção.

Sugere-se, portanto, que há uma relação entre a desnutrição induzida pós-natal e a síntese e/ou liberação de dopamina em ratos, que culmina com alterações nos estímulos de busca pela novidade/exploração e impulsividade.

O *Head-dipping* é configurado quando o animal coloca a cabeça abaixo do plano dos braços, sendo qualificado na literatura como um comportamento de “avaliação de risco”

(PAWLAK et al., 2012). Quando mais movimentos desse tipo são realizados, menor o grau de ansiedade do roedor (PAWLAK et al., 2012).

O grupo C-E realizou uma menor quantidade desse comportamento, o que está relacionado com os resultados de frequência de entradas e tempo de permanência nos braços abertos e fechados. Como discutido anteriormente, drogas do tipo anfetamínicas podem alterar o padrão de funcionamento do sistema dopaminérgico levando a um estado de ansiogênese.

Sivanathan et al. (2015), utilizando ratos tratados cronicamente com dieta rica em gorduras saturadas, encontraram menor número de entradas no centro do campo aberto por parte desses animais. Peleg-Raibstein et al. (2012), usando camundongos e dieta parecida, também encontraram menores números de entradas e tempo gasto na zona central.

Já Belluscio et al. (2014), relataram maior ansiedade em camundongos CF-1, tratados desde o período pré-natal com dieta de restrição proteico calórica (6% de caseína), ao observar menos entradas no centro do campo aberto.

Os animais CAF apresentaram uma tendência em entrar e permanecer menos na zona central, tanto na avaliação em função do tempo, como quando analisado durante os 60 minutos de teste. Também foi notado para esse grupo de animais uma tendência em percorrer maior número de quadrantes na primeira parte do teste (0-20 minutos).

Essas tendências reforçam o que foi observado no teste do LCE, onde esses animais tiveram maior número de entradas no braço fechado, o que pode ser caracterizado como um efeito de aumento da locomoção proveniente da dieta de cafeteria.

Em todos os grupos tratados com efedrina houve aumento no número de vezes em que os animais frequentaram a zona central do campo aberto, além do aumento do tempo gasto nesse espaço, sugerindo um efeito ansiolítico da droga em todos os grupos, assim como ocorreu no teste do LCE.

Os animais CAF-E obtiveram aumento no tempo de permanência na zona central nos 20 primeiros minutos de teste, enquanto os animais R-E obtiveram aumento de tempo durante os 40 minutos iniciais (0-20 e 20-40 minutos). Enquanto que o grupo C-E, só obteve um aumento significativo na parte final do teste, entre 40 e 60 minutos.

Essa avaliação reflete para CAF-E e R-E o que ocorreu no teste do LCE, com aumento da entrada e do tempo gasto nos braços abertos, indicando um efeito do tipo ansiolítico. Sasaki et al. (2014) afirmam que entradas na zona central do campo aberto podem ser identificadas como baixa ansiedade em animais.

Já para C-E, houve também aumento no número e no tempo de entradas no meio do campo aberto. Porém, a elevação significativa do tempo de permanência na zona central só foi expressiva na parte final do teste (40-60 minutos).

Fazendo-se uma análise associativa dos resultados dos dois testes (LCE e Campo Aberto), com relação à ansiedade, é possível indicar que haja um efeito ansiolítico/ aumento de impulsividade de rápido início de ação em animais com dietas de cafeteria e de restrição calórica em comparação a um efeito tardio em animais com dieta padrão.

Por sua vez, essas diferenças no início de ação, podem estar relacionadas às alterações no sistema dopaminérgico desses grupos de animais. O somatório de todas as entradas e do tempo gasto na zona central confirmam os resultados dos tempos parciais e o efeito ansiolítico da efedrina.

Drogas envolvendo alterações no sistema dopaminérgico podem produzir efeitos na locomoção (WELLMAN, et al., 1998). Efedrina (LEIBOWITZ, 1975; WELLMAN et al., 1998), anfetaminas (ANTONIOU et al., 1998), cocaína (COLLINS et al., 2015) e quimpirole (NAEF et al., 2011) foram utilizadas para aumento da atividade locomotora.

Os animais C-E foram aumentando a locomoção em função do tempo, enquanto que os animais C diminuíram. Wellman et al. (1998) utilizando ratos Sprague-Dawley adultos, em um protocolo experimental que envolvia a exposição por uma hora em campo aberto após a aplicação de efedrina, encontrou resultados parecidos com o do presente estudo.

Embora no estudo de Wellman et al. (1998) o grupo tratado com a efedrina não tenha aumentado a locomoção em função do tempo, os animais ainda tiveram uma distância percorrida expressivamente maior que os controles durante todo o teste.

Wellman et al. (1998) classificam a maior atividade locomotora vista pelos animais que receberam salina no início do teste como uma maior exploração de um ambiente desconhecido. Já com relação aos animais tratados com efedrina, a maior locomoção frente aos controles é provavelmente relacionada à grande liberação de dopamina a nível central, o que pode ter ocorrido com o grupo C-E.

O grupo CAF-E apresentou, em contraste ao grupo C-E, uma diminuição na distância percorrida em função do tempo. Esse comportamento reafirma a teoria de que a efedrina pode ter uma ação de início mais rápido nos animais com dietas obesogênicas, como o grupo CAF-E.

A diminuição do efeito da droga na locomoção em relação ao tempo observado em CAF-E, pode estar associado a um mecanismo compensatório para a elevação de

dopamina na zona sináptica. A elevação na liberação e síntese de enzimas de degradação de catecolaminas, como a monoamina oxidase (MAO) e catecol-O-metil transferase (COMT) podem estar envolvidas, e carecem de mais estudos.

Em seu trabalho, Naef et al. (2011), encontraram uma tendência em percorrer maiores distâncias do grupo tratado com dietas hiperlipídicas nos 10 primeiros minutos de teste do campo aberto. Porém, ao aplicar sobre esses animais quimpirole (droga com ação agonista nos receptores D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> dopaminérgicos), observou aumento da distância percorrida dos animais com dieta rica com início de ação mais rápido em relação ao controle.

Por conseguinte, é possível pressupor que a dieta de cafeteria pode estar relacionada ao aumento direto da concentração de dopamina na zona sináptica, o que eleva o comportamento exploratório e locomotor dos animais. Ao aplicar uma droga (CAF-E) com ação de bloqueio da recaptação e aumento da liberação de dopamina, o resultado é de aumento na locomoção e diminuição da ansiedade.

Os animais R obtiveram distâncias percorridas parecidas com a do grupo C. Porém, R-E reproduziram a maior atividade locomotora horizontal entre todos os animais testados no campo aberto, aumentando a quantidade de quadrantes percorridos em função do tempo. Já com relação ao número de *rearings*, o grupo R-E também obteve uma expressiva elevação nesse comportamento frente aos outros grupos. Trabalhos com dietas de restrição, como os de Sanches et al. (2012) e Almeida, Garcia e Oliveira (1992), não encontraram diferenças na locomoção. Já Valadares et al. (2010), observaram aumento da locomoção, trabalhando com dieta de restrição proteico-calórica.

Estudos indicam que animais desnutridos têm maior atividade exploratória horizontal (distância percorrida) e vertical (*rearing*) no campo aberto (BELLUSCIO et al. 2014; VALADARES et al., 2010).

Esses resultados indicam um maior aumento de locomoção e atividade exploratória em animais que foram tratados com dietas de restrição calórica desde o início da vida.

O aumento total da exploração desses animais seria em função de uma impulsividade aumentada, fato já observado em outros trabalhos (ALMEIDA; GARCIA; OLIVEIRA, 1993; FRANÇOLIN-SILVA; ALMEIDA et al. 1996; VALADARES et al., 2010). Por sua vez, o comportamento impulsivo provavelmente advém de possíveis lesões em áreas cerebrais envolvidas na indução de condutas naturais em situações aversivas (ALMEIDA; GARCIA; OLIVEIRA, 1993).

Palmer et al. (2009) encontraram diferenças na distância percorrida de camundongos tratados com dieta hipoproteica. Esses autores ainda verificaram a relação da interação da dieta com drogas do sistema dopaminérgico em relação a alteração da atividade exploratória. Foi encontrado aumento da locomoção e estereotipia quando utilizados agonistas desse sistema nos animais desnutridos.

Em vista disso, é possível que haja uma estreita relação entre o sistema de liberação de dopamina e seus efeitos em animais tratados com dieta de restrição no início da vida, bem como uma sensibilidade aumentada de drogas do sistema dopaminérgico nesse grupo de animais. O aumento expressivo do número de quadrantes percorridos e dos *rearing* realizados no campo aberto fundamenta essa hipótese.

## 7 CONCLUSÕES

Os animais que receberam dieta de cafeteria demonstraram maior ingestão calórica, CEA e tecido adiposo abdominal. Ademais, o grupo CAF obteve elevação dos níveis de triacilglicerol plasmático e hepático. Ao mesmo tempo, houve uma relação ruim entre as frações do colesterol plasmático (HDL-c, LDL-c e VLDL-c), com desenvolvimento de dislipidemia e síndrome metabólica.

Os animais de dieta de restrição obtiveram menor peso corporal e dos órgãos, apresentando ainda retardo no crescimento (menor CNA, da tíbia e do fêmur), e menores valores de IMC. A avaliação nutricional desse grupo de animais indica que os mesmos desenvolveram um quadro de desnutrição.

No LCE a dieta de cafeteria induziu a maior ansiedade/locomoção, enquanto que a dieta de restrição não obteve alterações. A efedrina apresentou efeito ansiolítico para os grupos CAF e R e ansiogênico para o grupo C.

No Campo Aberto a droga apresentou efeito ansiolítico para todos os grupos além de aumentar a locomoção/exploração.

## REFERÊNCIAS

ABREU, I. C. M. E. et al. Hypercholesterolemic diet induces hepatic steatosis and alterations in mRNA expression of NADPH oxidase in rat livers. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, [online], v. 58, n. 3, p. 251-259. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863087>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ACHESON, K. J. Carbohydrate and weight control: where do we stand? **Current Opinion in Clinical Nutritional Metabolism Care**, [online], v.7, p. 485-92, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15192454>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

AGUILAR-VALLES, A. et al. Leptin and interleukin-6 alter the function of mesolimbic dopamine neurons in a rodent model of prenatal inflammation. **Psychoneuroendocrinology**, [online], v. 37, n. 7, p. 956-969, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.11.003>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

AKYOL, A.; MCMULLEN, S.; LANGLEY-EVANS, S. C. Glucose intolerance associated with early-life exposure to maternal cafeteria feeding is dependent upon post-weaning diet. **Br. J. Nutr.**, [online], v. 107, n. 7, p. 964-78, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861941>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ALMEIDA, S. S.; GARCIA, R. A.; DE OLIVEIRA, L. M. Effects of early protein malnutrition and repeated testing upon locomotor and exploratory behaviors in the elevated plus-maze. **Physiology & Behavior**, [online], v. 54, n. 4, p. 749-752, 1993. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/003193849390086U>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ALMEIDA, S. S.; TONKISS, J.; GALLER, J. R. Malnutrition and Reactivity to Drugs Acting in the Central Nervous System. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [online], v. 20, n. 3, p. 389-402, 1996. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0149763495000542>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ANDERSEN et al. Different stress modalities result in distinct steroid hormone responses by male rats. **Braz. J. Med. Bio. Res.**, [online], v. 37, n. 6, p.791-7, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15264021>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ANDRADE, G. F. et al. The addition of whole soy flour to cafeteria diet reduces metabolic risk markers in wistar rats. **Lipids in Health and Disease**, [online]v. 12, p. 145-145, 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015690/> >. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ANGRIST, B. et al. Dopaminergic agonist properties of ephedrine-theoretical implications. **Psychopharmacology**, [online], v. 55, n. 2, p. 115-120, 1977. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01457845>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ANTONIOU, K. et al. d-amphetamine, cocaine and caffeine: a comparative study of acute effects on locomotor activity and behavioural patterns in rats. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [online], v. 23, n. 2, p. 189-196, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763498000207>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ARBORELIUS, L. et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. **Journal of Endocrinology**, [online], v. 160, n. 1, p. 1-12, 1999. Disponível em: <<http://joe.endocrinology-journals.org/content/160/1/1.abstract>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ARNER, P. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, [online], v. 18, n. S2, p. S5-S9, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.254>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ASPIDE, R. et al. Non-selective attention and nitric oxide in putative animal models of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. **Behavioural Brain Research**, [online], v. 95, n. 1, p. 123-133, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432897002179>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. **Official methods of analysis of aoac international**. 17.ed. Arlington: AOAC International, 2000.

BATISTA, Â. G. et al. Intake of jaboticaba peel attenuates oxidative stress in tissues and reduces circulating saturated lipids of rats with high-fat diet-induced obesity. **Journal of Functional Foods**, [online], v. 6, p. 450-461, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175646461300265X>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BAYOL, S. A. et al. Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. **J. Physiol.**, [online], v. 586, n. 13, p. 3219-30, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467362>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BELLUSCIO, L. M. et al. Early protein malnutrition negatively impacts physical growth and neurological reflexes and evokes anxiety and depressive-like behaviors. **Physiol. Behav.**, [online], v. 129, p. 237-54, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24607933>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BELZUNG, C. Measuring rodent exploratory behavior. In: CRUSIO, W. E; GERLAI, R. T. **Techniques in the Behavioral and Neural Sciences**. 13.ed.s.l.: Elsevier, 1999, cap. 4.11. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/bookseries/09210709>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BHATTACHARYA, S. K.; BHATTACHARYA, A.; GHOSAL, S. Anxiogenic activity of methylenedioxyamphetamine (Ecstasy): an experimental study. **Biogenic Amines**, [online], v. 14, p. 217-237, 1998. Disponível em: <[http://www.maps.org/images/pdf/1998\\_bhattacharya\\_1.pdf](http://www.maps.org/images/pdf/1998_bhattacharya_1.pdf)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BILDER, D. et al. Excess Mortality and Causes of Death in Autism Spectrum Disorders: a follow up of the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiologic Study. **Journal of autism and developmental disorders**, [online], v. 43, n. 5, p. 1196-1204, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814267>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BLACK, R. E. et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. **The Lancet**, [online], v. 371, n. 9608, p. 243-260, 2008. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61690-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61690-0)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BLANCHARD, D. C.; BLANCHARD, R. J. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion, **Ann. Rev. Psychol.**, [online], v. 39, p. 43-68, 1988. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.ps.39.020188.000355>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BLANCHARD, R. J.; BLANCHARD, D. C. An ethoexperimental approach to the study of fear. **The Psychological Record**, [online], v. 37, p. 305-316, 1987. Disponível em: <<http://crawl.prod.proquest.com.s3.amazonaws.com/fpcache/091b2f8cd426d2847a92b8b1cd77f99c.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAJF7V7KNV2KKY2NUQ&Expires=1479320251&Signature=crJgnWW0omtCLYH2izA7Su3C7Vc%3D>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BOURET, S. G.; SIMERLY, R. B. Development of leptin-sensitive circuits. **J. Neuroendocrinol.**, [online], v. 19, n. 8, p. 575-82, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620099>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BOUSTANY, C. M. et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [online], v. 287, n. 4, p. R943-R949, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191907>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BOYLE, C. A. et al. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997–2008. **Pediatrics**, [online], v. 127, n. 6, p. 1034-1042, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606152>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BRIAND, F. et al. High-Fat and Fructose Intake Induces Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Liver Steatosis and Alters In Vivo Macrophage-to-Feces Reverse Cholesterol Transport in Hamsters. **The Journal of Nutrition**, [online], v. 142, n. 4, p. 704-709, 2012. Disponível em: <<http://jn.nutrition.org/content/142/4/704.abstract>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BRUNETON, J. **Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants**. Paris: Lavoisier, 499 p., 1995.

BUCHHOLZ, A. C.; SCHOELLER, D. A. Is a calorie a calorie? **The American Journal of Clinical Nutrition**, [online], v. 79, n. 5, p. 899S-906S, 2004. Disponível em: <<http://ajcn.nutrition.org/content/79/5/899S.abstract>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BUETTNER, R.; SCHÖLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity**, n. 15, v. 4, p. 798-808, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2007.608>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

BUSS, C. et al. Impaired Executive Function Mediates the Association between Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index and Child ADHD Symptoms. **PLoS ONE**, [online], v. 7, n. 6, p. e37758, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3376097>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CALABRESE et al. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose–response framework, **Toxicology and Applied Pharmacology**, [online], v. 222, p. 122–128, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459441>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CAMERON, G. N.; ESHELMAN, B. D. Growth and Reproduction of Hispid Cotton Rats (*Sigmodon hispidus*) in Response to Naturally Occurring Levels of Dietary Protein. **Journal of Mammalogy**, [online], v. 77, n. 1, p. 220-231, 1996. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/1382723>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CARO, J. F. et al. Leptin: The Tale of an Obesity Gene. **Diabetes**, [online], v. 45, n. 11, p. 1455-1462, 1996. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/45/11/1455.full.pdf>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CESANI, M. F.; OYHENART, E. E.; PUCCIARELLI, H. M. Effect of intergenerational chronic undernutrition on ponderal, and linear growth. **ISRN Nutr**, [online], v. 2014, p. 453-460, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24967268>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CHEN, Q. et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. **British Medical Journal**, [online], v. 348, 2014. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3769>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CHICCO, A. et al. Dietary effects of partial or total substitution of sucrose for starch on glucose and lipid metabolism in dyslipidemic rats. **Nutrition Research**, [online], v. 19, n. 2, p. 281-293, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531798001912>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CLANCY, B.; DARLINGTON, R. B.; FINLAY, B. L. Translating developmental time across mammalian species. **Neuroscience**, [online], v. 105, n. 1, 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452201001713>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CLAYCOMBE, K. J. et al. Maternal low-protein diet causes body weight loss in male, neonate Sprague–Dawley rats involving UCP-1-mediated thermogenesis. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, [online], v. 26, n. 7, p. 729-735, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286315000534>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CLEGG, D. J. et al. Differential Sensitivity to Central Leptin and Insulin in Male and Female Rats. **Diabetes**, [online], v. 52, n. 3, p. 682-687, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606509>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CONSELHONACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA). Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Diretrizes brasileiras para o cuidado e a utilização de animais em atividade de ensino ou de pesquisa científica**. Brasília, DF. 2016. 50p.

COCKINGS, J. G. L.; BROWN, M. A. Ephedrine abuse causing acute myocardial infarction. **Med. J. Aust.**, [online], v. 167, n.4, 1997. Disponível em: <<https://www.mja.com.au/journal/1997/167/4/ephedrine-abuse-causing-acute-myocardial-infarction>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

COLLINS, G. T. et al. Effects of consuming a diet high in fat and/or sugar on the locomotor effects of acute and repeated cocaine in male and female C57BL/6J mice. **Exp Clin Psychopharmacol**, [online], v. 23, n. 4, p. 228-37, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237320>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

COLMAN, I. et al. Birth Weight, Stress, and Symptoms of Depression in Adolescence: Evidence of Fetal Programming in a National Canadian Cohort. **The Canadian Journal of Psychiatry**, [online], v. 57, n. 7, p. 422-428, 2012. Disponível em: <<http://cpa.sagepub.com/content/57/7/422.abstract>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

COUCE, M. E. et al. Localization of Leptin Receptor in the Human Brain. **Neuroendocrinology**, [online], v. 66, n. 3, p. 145-150, 1997. Disponível em: <<http://www.karger.com/DOI/10.1159/000127232>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

CRUZ, A. P. M. et al. Modelos etofarmacológicos e suas implicações para a seleção de drogas ansiolíticas. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 13, p. 269-278, 1997.

DE LUCIA ROLFE, E. et al. Abdominal fat depots associated with insulin resistance and metabolic syndrome risk factors in black African young adults. **BMC Public Health**, [online], v. 15, p. 1013, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26437649>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DE MOURA, E. G. et al. Malnutrition during lactation changes growth hormone mRNA expression in offspring at weaning and in adulthood. **J. Nutr. Biochem.**, [online], v. 18, n. 2, p. 134-9, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16781859>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DE OLIVEIRA, L. M.; ALMEIDA SDE, S. Effects of malnutrition and environment on the acquisition and extinction of avoidance behavior in rats. **Physiol. Behav.**, v. 34, n. 1, p. 141-5, 1985. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DEL CARMEN MIÑANA-SOLIS, M.; ESCOBAR, C. Post-Weaning Protein Malnutrition in the Rat Produces Short and Long Term Metabolic Impairment, in Contrast to Earlier and Later Periods. **International Journal of Biological Sciences**, [online], v. 4, n. 6, p. 422-432, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2586678/>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DESAI, M. et al. Permanent reduction in heart and kidney organ growth in offspring of undernourished rat dams. **Am J Obstet Gynecol**, [online], v. 193, n. 3, p. 1224-32, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157142>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DESPRES, J. P. et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, [online], v. 28, n. 6, p. 1039-49, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356555>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DESPRES, J.-P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**, [online], v. 444, n. 7121, p. 881-887, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature05488>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DÍAZ-CINTRA, S. et al. Protein malnutrition differentially alters the number of glutamic acid decarboxylase-67 interneurons in dentate gyrus and CA1–3 subfields of the dorsal hippocampus. **Experimental Neurology**, [online], v. 208, n. 1, p. 47-53, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488607002695>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DIAZ-RUA, R. et al. Peripheral blood mononuclear cells as a source to detect markers of homeostatic alterations caused by the intake of diets with an unbalanced macronutrient composition. **J. Nutr. Biochem.**, [online], v. 26, n. 4, p. 398-407, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660595>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DIXIT, V. D. Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span. **Journal of Leukocyte Biology**, [online], v. 84, n. 4, p. 882-892, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2638733/>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DOBBING, J. Effects of experimental undernutrition on development of the nervous system. In: \_\_\_\_\_. **Malnutrition, Learning and Behavior**. Cambridge: MA, p.181-201, 1968. Disponível em: <<http://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.59.7.1269-a>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

DOBBING, J. Undernutrition and the developing brain: The relevance of animal models to the human problem. **American Journal of Diseases of Children**, [online], v. 120, n. 5, p. 411-415, 1970. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1970.02100100075005>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ELSABBAGH, M. et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. **Autism Research**, v. 5, n. 3, p. 160-179, 2012.

ESTADELLA, D. et al. A palatable hyperlipidic diet causes obesity and affects brain glucose metabolism in rats. **Lipids in Health and Disease**, [online], v. 10, n. 1, p. 168, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-10-168>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ESTADELLA, D. et al. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition**, [online], v. 20, n. 2, p. 218-224, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2003.10.008>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FAGHERAZZI, S. et al. Impacto do exercício físico isolado e combinado com dieta sobre os níveis de HDL, LDL, colesterol total e triglicérides. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [online], v. 14, n. 4, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbme/v14n4/v14n4a12.pdf>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FANSELOW, M. S.; LEDOUX, J. E. Why We Think Plasticity Underlying Pavlovian Fear Conditioning Occurs in the Basolateral Amygdala. **Neuron**, [online], v. 23, n. 2, p. 229-232, 1999. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80775-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80775-8)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FERNANDES, Rodrigo M. P. et al. Effects of Protein and Energy Restricted Diet During Lactation Leads to Persistent Morphological Changes on Tibia Growth in the Weaned Pups. **Int. J. Morphol.**, [online], v. 25, n. 3, p. 565-571, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071795022007000300016&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071795022007000300016&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FERREIRA, G. G. S. Atenuação de estados de ansiedade em ratos expostos ao labirinto em cruz elevado como efeito de infusões de um antagonista serotoninérgico no hipocampo ventral. 2005. 76p. Dissertação (Mestrado em Psicologia) –Instituto de Psicologia, Universidade Nacional de Brasília, Brasília, 2005. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FILE, S.E. Behavioural detection of anxiolytic action. In: ELLIOTT, J.M.; HEAL, D.J.; MARSDEN, C.A. **Experimental Approaches to Anxiety and Depression**. Chichester: Wiley, 1992, p. 25-44.

FINK, M. et al. Social anxiety disorder: epidemiology, biology and treatment. **Psychiatr Danub**, [online], v. 21, n. 4, p. 533-42, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935490>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FLEGAL, K.M.; KIT, B.K.; ORPANA, H.; GRAUBARD, B. I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, [online], v. 309, n. 1, p. 71-82, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280227>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FOLCH, J.; LESS, M.; STANLEY, G. H. S. Simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. **J. Biol. Chem.**, [online], v. 226, p. 497-509, 1957.

FOMBONNE, E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. **Pediatr Res**, v. 65, n. 6, p. 591-8, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19218885>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA News release. [online], p. 4-17, 2004. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108242.htm>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FOXFORD, R. J. et al. Vasospasm-induced stroke in a varsity athlete secondary to ephedrine ingestion. **Clin J Sport Med**, [online], v. 13, p. 183-185, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12792214>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FRANCOLIN-SILVA, A. L. et al. Anxiolytic-like effects of short-term postnatal protein malnutrition in the elevated plus-maze test. **Behav Brain Res**, v. 173, n. 2, p. 310-4, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919816>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FUKUDA, M. T. et al. Effects of early protein malnutrition and scopolamine on learning and memory in the Morris water maze. **Nutr Neurosci**, v. 10, n. 5-6, p. 251-9, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284033>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

FURMARK, T. Neurobiological aspects of social anxiety disorder. **Isr J Psychiatry Relat Sci**, v. 46, n. 1, p. 5-12, 2009. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19728568>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

GALLER, J. R.; SHUMSKY, J. S.; MORGANE, P. J. Malnutrition and brain development. In: WALKER, W. A.; WATKINS, J. **Nutrition in Pediatrics: basic science and clinical applications**. 2. ed. Philadelphia: Decker, 1995, p. 194-210.

GIRIKO, C. A. et al. Delayed physical and neurobehavioral development and increased aggressive and depression-like behaviors in the rat offspring of dams fed a high-fat diet. **Int J Dev Neurosci**, [online], v. 31, n. 8, p. 731-9, 2013. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071008>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

GONZALEZ, E. et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. **Kidney Int**, [online], v. 68, n. 1, p. 263-70, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15954916>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

GOVIC, A. et al. Paternal calorie restriction prior to conception alters anxiety-like behavior of the adult rat progeny. **Psychoneuroendocrinology**, [online], v. 64, p. 1-11, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571216>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

GRAEFF, F. G. Abuso e dependência de drogas. In: \_\_\_\_\_. **Drogas psicotrópicas e seu modo de ação**. 2. ed. São Paulo: EPU, 1989. cap. 7.

GRAEFF, F. G.; NETTO, C. F.; ZANGROSSI, H., JR. The elevated T-maze as an experimental model of anxiety. **Neurosci Biobehav Rev**, [online], v. 23, n. 2, p. 237-46, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9884116>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

GREEN A. R.; MCGREGOR, I. S. On the long-term increase in anxiety following central serotonin depletion with MDMA ("Ecstasy"). **Psychopharmacology**, [online], v. 162, p. 448-450, 2002.

GRENHA, A. I. et al. Obesidade e imunodepressão: factos e números. **Arquivos de Medicina**, [online], v. 27, p. 192-202, 2013. Disponível em:  
<[http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S087134132013000500002&nrm=iso](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S087134132013000500002&nrm=iso)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

GUEDES, R.C.A.; MELO, A.P.R.; TEODOSIO, N.R. Nutrição adequada: a base do funcionamento cerebral. **Cienc. Cult.**, v. 56, n.1, p. 32-35, 2004.

GUGUSHEFF, J. R.; ONG, Z. Y.; MUHLHAUSLER, B. S. Naloxone treatment alters gene expression in the mesolimbic reward system in 'junk food' exposed offspring in a sex-specific manner but does not affect food preferences in adulthood. **Physiol Behav**, [online], v. 133, p. 14-21, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24727340>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

GURTMAN, C. G. et al. Increased anxiety in rats after 3,4-methylenedioxymethamphetamine: association with serotonin depletion. **Eur J Pharmacol**, v. 446, n. 1-3, p. 89-96, 2002.

HALL, K. D. et al. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [online], v. 95, n. 4, p. 989-994, 2012. Disponível em: <<http://ajcn.nutrition.org/content/95/4/989.short>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

HALLER, C. A.; BENOWITZ, N. L. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. **N Engl J Med**, v. 343, n. 25, p. 1833-8, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117974>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, [online], v. 327, n. 1, p. 1-5, 1984. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6149466>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

HASLAM, D. W.; JAMES, W. P. T. Obesity. **The Lancet**, [online] v. 366, n. 9492, p. 1197-1209, 2005. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(05\)67483-1](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(05)67483-1)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

HERRING, S. W. Formation of the Vertebrate Face: Epigenetic and Functional Influences. **American Zoologist**, [online], v. 33, n. 4, p. 472-483, 1993. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/3883791>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

HERVA, A. et al. Birth measures and depression at age 31 years: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. **Psychiatry Res**, v. 160, n. 3, p. 263-70, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710786>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

HOWARD, J. K. et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. **Journal of Clinical Investigation**, [online] v. 104, n. 8, p. 1051-1059, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC408574/>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

HWANG, Y. C. et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. **Int J Obes (Lond)**, [online], v. 39, n. 9, p. 1365-70, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25920773>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [online] v. 84, p. 3-28, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066782X2005000700001&rm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2005000700001&rm=iso)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz. Métodos químicos e físicos para análise de alimentos**. 3. ed., São Paulo: IMESP, v. 1, p. 406, 1985.

JACOBS, S. et al. The impact of maternal consumption of cafeteria diet on reproductive function in the offspring. **Physiol Behav**, [online], v. 129, p. 280-6, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631302>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

JONES, P.; CANNON, M. The new epidemiology of schizophrenia. **Psychiatr Clin North Am**, v. 21, n. 1, p. 1-25, 1998.

JORDAN, T. C. et al. Effects of early undernutrition on hippocampal development and function. **Research in Experimental Medicine**, [online], v. 180, n. 3, p. 201-207, 1982. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01852291>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KANASAKI, K. et al. The biological consequence of obesity on the kidney. **Nephrol Dial Transplant**, [online], v. 28, n. 4, p. iv1-7, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743020>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KARLSSON, E. A.; SHERIDAN, P. A.; BECK, M. A. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. **J Immunol**, [online], v. 184, n. 6, p. 3127-33, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173021>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KAWASUJI, T.; KOIKE, K.; SAITO, H. Chronotropic effects of optical isomers of ephedrine and methylephedrine in the isolated rat right atria and in vitro assessment of direct and indirect actions on beta 1-adrenoceptors. **Biol Pharm Bull**, [online], v. 19, n. 11, p. 1423-8, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8951157>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KHANDAKER, G. M.; DIBBEN, C. R.; JONES, P. B. Does maternal body mass index during pregnancy influence risk of schizophrenia in the adult offspring? **Obes Rev**, [online], v. 13, n. 6, p. 518-527, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188548>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KHOLODAR, A. V.; AMIKISHIEVA, A. V.; ANISIMOV, M. P. Effects of Intranasal Administration of Dopamine on Anxiety and Locomotor Activity in Two Mouse Strains. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, [online], v. 43, n. 3, p. 409-415, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11055-013-9747-7>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KIEN, C. L. et al. Dietary intake of palmitate and oleate has broad impact on systemic and tissue lipid profiles in humans. **Am J Clin Nutr**, v. 99, n. 3, p. 436-45, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429541>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KIM, J.; GORMAN, J. The psychobiology of anxiety. **Clinical Neuroscience Research**, [online], v. 4, p.335-347, 2005. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/223622935\\_The\\_psychobiology\\_of\\_anxiety](https://www.researchgate.net/publication/223622935_The_psychobiology_of_anxiety)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KORTE, S. M. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 25, n. 2, p. 117-42, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323078>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KRAKOWIAK, P. et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. **Pediatrics**, v. 129, n. 5, p. e1121-8, 2012. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/04/04/peds.2011-2583>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

KRISEVSKI et al. Composition and stereochemistry of ephedrine alkaloids accumulation in *Ephedra sinica* Stapf. **Phytochemistry**, [online], v. 71, p. 895-903, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20417943>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LALANZA, J. F. et al. Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. **PLoS One**, [online], v. 9, p. 1-9, 2014. Disponível em:

<<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0085049>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LAMERS, F. et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. **Mol Psychiatry**, [online], v. 18, n. 6, p. 692-9, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089630>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LEDOUX, J. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? **Biol Psychiatry**, [online], v. 44, n. 12, p. 1229-38, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9861466>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LEVIN, B. E.; DUNN-MEYNELL, A. A. Reduced central leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, [online], v. 283, n. 4, p. 941-8, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12228064>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LEVIN, B. E.; DUNN-MEYNELL, A. A.; BANKS, W. A. Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, [online], v. 286, n. 1, p. 143-50, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12958061>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LEVITSKY, D. A.; BARNES, R. H. Nutritional and environmental interactions in the behavioral development of the rat: long-term effects. **Science**, [online], v. 176, n. 4030, p. 68-71, 1972. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5062235>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LI, Y. M. et al. Association Between Maternal Obesity and Autism Spectrum Disorder in Offspring: a meta-analysis. **J Autism Dev Disord**, [online], v. 46, n. 1, p. 95-102, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254893>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LIESHOUT, V.R. J.; TAYLOR, V. H.; BOYLE, M. H. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. **Obes Rev**, [online], v. 12, n. 5, p. 548-559, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414129>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LIMA, M. L. et al. A Novel Wistar Rat Model of Obesity-Related Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by Sucrose-Rich Diet. **J Diabetes Res**, [online] v. 2016, p. 1270-76, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26788524>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LIN, L. et al. The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. **Cell**, [online] v. 98, n. 3, p. 365-376, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400819650>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LISTER, R. G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacol Ther**, v. 46, n. 3, p. 321-40, 1990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2188266>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LIU, Y. L. et al. Contribution of beta 3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans. **Int J Obes Relat Metab Disord**, [online], v. 19, n. 9, p. 678-85, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8574280>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MACEDO, I. C. et al. Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin levels. **Peptides**, [online], v. 38, n. 1, p. 189-96, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940203>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MAGNUSDOTTIR, E. V. et al. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. **Hum Reprod**, [online], v. 20, n. 1, p. 208-15, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15567884>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 10. ed. Roca: LTDA, 2005.

MAIMBURG, R. D.; VAETH, M. Perinatal risk factors and infantile autism. **Acta Psychiatr Scand**, [online], v. 114, n. 4, p. 257-64, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968363>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MALDONADO, E.; NAVARRO, J. F. Effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) on anxiety in mice tested in the light-dark box. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [online], v. 24, n. 3, p. 463-472, 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584699001128>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MALDONADO, E.; NAVARRO, J. F. MDMA ("ecstasy") exhibits an anxiogenic-like activity in social encounters between male mice. **Pharmacol Res**, [online], v. 44, n. 1, p. 27-31, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11428907>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MANHÃES DE CASTRO, R. et al. Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [online], v. 34, p. 121-124, 2001. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100879X2001000100015&rm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100879X2001000100015&rm=iso)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MARCO, A. et al. High fat diet induces hypermethylation of the hypothalamic Pomc promoter and obesity in post-weaning rats. **Psychoneuroendocrinology**, [online] v. 38, n. 12, p. 2844-53, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958347>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MARISSAL-ARVY, N. et al. Effect of a high-fat--high-fructose diet, stress and cinnamon on central expression of genes related to immune system, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function and cerebral plasticity in rats. **Br J Nutr**, [online], v. 111, n. 7, p. 1190-201, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252462>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MARTIN, M. A. et al. Protein-caloric food restriction affects insulin-like growth factor system in fetal Wistar rat. **Endocrinology**, [online], v. 146, n. 3, p. 1364-71, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576465>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MARTIN, W. R. et al. Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphenidate in man. **Clin Pharmacol Ther**, [online], v. 12, n. 2, p. 245-58, 1971. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt1971122part1245/pdf>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MARTINEZ-MICAELO, N. et al. Procyanidins and docosahexaenoic acid suppress inflammation and boost immune system in cafeteria diet-fed rats. **Journal of Functional Foods**, [online], v. 15, p. 61-71, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464615000791>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MARTIRE, S. I.; WESTBROOK, R. F.; MORRIS, M. J. Effects of long-term cycling between palatable cafeteria diet and regular chow on intake, eating patterns, and response to saccharin and sucrose. **Physiol Behav**, [online], v. 139, p. 80-8, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25446218>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MCMAHON, L. R.; CUNNINGHAM, K. A. Discriminative stimulus effects of (-)-ephedrine in rats: analysis with catecholamine transporter and receptor ligands. **Drug Alcohol Depend**, [online], v. 70, n. 3, p. 255-64, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12757963>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MELO, D. S. et al. Effects of severe caloric restriction from birth on the hearts of adult rats. **Appl Physiol Nutr Metab**, [online], v. 38, n. 8, p. 879-85, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23855276>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MELO, D. S. et al. Severe Calorie Restriction Reduces Cardiometabolic Risk Factors and Protects Rat Hearts from Ischemia/Reperfusion Injury. **Front Physiol**, [online], v. 7, p. 106, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092082>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MENZA, M. A. et al. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. **Neurology**, [online], v. 43, n. 3 Pt 1, p. 505-8, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8450991>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MERCER, J. G.; DUNCAN, J. S.; ARCHER, Z. A. Hypothalamic gene expression during voluntary hypophagia in the Sprague-Dawley rat on withdrawal of the palatable liquid diet, Ensure. **Physiol Behav**, [online], v. 128, p. 172-9, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24534180>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MILNER, J. J.; BECK, M. A. Micronutrients, immunology and inflammation The impact of obesity on the immune response to infection. **The Proceedings of the Nutrition Society**, [online], v. 71, n. 2, p. 298-306, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791086/>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MITCHELL, N. et al. Obesity: overview of an epidemic. **The Psychiatric clinics of North America**, [online] v. 34, n. 4, p. 717-732, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228640/>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MOKLER, D. J. et al. The effects of median raphe electrical stimulation on serotonin release in the dorsal hippocampal formation of prenatally protein malnourished rats. **Brain Res**, [online], v. 838, n. 1-2, p. 95-103, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10446321>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MOKLER, D. J.; GALLER, J. R.; MORGANE, P. J. Modulation of 5-HT release in the hippocampus of 30-day-old rats exposed in utero to protein malnutrition. **Brain Res Dev**,

- [*online*], v. 142, n. 2, p. 203-8, 2003. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711371>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- MONTEIRO, C. A. et al. Causas do declínio da desnutrição infantil no Brasil, 1996-2007. **Revista de Saúde Pública**, [*online*], v. 43, p. 35-43, 2009. Disponível em:  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003489102009000100005&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102009000100005&nrm=iso)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- MONTGOMERY, K. C. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. **J Comp Physiol Psychol**, v. 48, n. 4, p. 254-60, 1955. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13252152>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- MORAES, E. S. T. Dietary effects on in vitro rat neuronal protein synthesis during growth and development. **Brain Res Bull**, [*online*], v. 7, n. 4, p. 385-9, 1981. Disponível em:  
<<https://eurekamag.com/pdf.php?pdf=005148221>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- MORAES, C. et al. Effect of maternal protein restriction on liver metabolism in rat offspring. **J Physiol Sci**, [*online*], v. 64, n. 5, p. 347-55, 2014. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24994532>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- MORLEY, K. C.; MCGREGOR, I. S. (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') increases social interaction in rats. **Eur J Pharmacol**, [*online*] v. 408, n. 1, p. 41-9, 2000.
- MOSS, B. G.; CHUGANI, D. C. Increased risk of very low birth weight, rapid postnatal growth, and autism in underweight and obese mothers. **Am J Health Promot**, [*online*], v. 28, n. 3, p. 181-8, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875984>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- MUCCELLINI, A. B. et al. Effects of exposure to a cafeteria diet during gestation and after weaning on the metabolism and body weight of adult male offspring in rats. **British Journal of Nutrition**, [*online*], v. 111, n. 8, p. 1499-506, 2014. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330855>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- MUOIO, D. M.; NEWGARD, C. B. Obesity-related derangements in metabolic regulation. **Annu Rev Biochem**, [*online*], v. 75, p. 367-401, 2006. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16756496>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

MUTISO, S. K.; RONO, D. K.; BUKACHI, F. Relationship between anthropometric measures and early electrocardiographic changes in obese rats. **BMC Res Notes**, [online] v. 7, p. 931, 2014. Disponível em: <<http://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-931>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

NADARELI et al. Diet-induced endotelial dysfunction in the rat is dependent of the degree of increase in total body weight. **Clinical Sciences**, [online], v. 100, p. 635-641, 2001.

NAEF, L. et al. Maternal high fat diet during the perinatal period alters mesocorticolimbic dopamine in the adult rat offspring: reduction in the behavioral responses to repeated amphetamine administration. **Psychopharmacology (Berl)**, [online], v. 197, n. 1, p. 83-94, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18004547>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

NAEF, L. et al. Maternal high-fat intake alters presynaptic regulation of dopamine in the nucleus accumbens and increases motivation for fat rewards in the offspring. **Neuroscience**, [online], v. 176, p. 225-36, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21187125>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

NAEF, L. et al. Reduced anticipatory dopamine responses to food in rats exposed to high fat during early development. **Int J Obes (Lond)**, [online], v. 37, n. 6, p. 885-8, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964789>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

NAVARRO, J. Anxiogenic-like activity of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (“Ecstasy”) in the social interaction test is accompanied by an increase of c-fos expression in mice amygdala. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [online], v. 28, n. 2, p. 249-254, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751419>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

NAVARRO, J. F.; MALDONADO, E. Behavioral profile of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) in agonistic encounters between male mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [online], v. 23, n. 2, p. 327-334, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584698001006>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, [online], v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60460-8/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60460-8/abstract)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

- NOVELLI, E. L. et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. **Lab Anim**, [online], v. 41, n. 1, p. 111-9, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17234057>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- NUTT, D. J. Anxiety and Its Therapy: Today and Tomorrow. In: BRILEY, M.; FILE, S. E. **New Concepts in Anxiety**. London: Macmillan Education UK, 1991. p.1-12.
- NUTT, D. J. The pharmacology of human anxiety. **Pharmacol Ther**, [online], v. 47, n. 2, p. 233-66, 1990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1975444>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- O'NEILL, S.; O'DRISCOLL, L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. **Obes Rev**, [online], v. 16, n. 1, p. 1-12, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25407540>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- OKEN, E.; GILLMAN, M. W. Fetal origins of obesity. **Obes Res**, [online] v. 11, n. 4, p. 496-506, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12690076>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Ending childhood obesity. World Health Organization, [online], 2016. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf?ua=1&ua=1)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global status of non communicable diseases. **World Health Organization**, [online], v. vii-302, 2014. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- PAGE, K. C.; JONES, E. K.; ANDAY, E. K. Maternal and postweaning high-fat diets disturb hippocampal gene expression, learning and memory function. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [online], v. 306, n. 8, p. 527-537, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24523341>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.
- PALMER, A. A. et al. Prenatal protein deprivation alters dopamine-mediated behaviors and dopaminergic and glutamatergic receptor binding. **Brain Res**, [online], v. 1237, p. 62-74, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703024>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PANCHAL, S. K. et al. Coffee extract attenuates changes in cardiovascular and hepatic structure and function without decreasing obesity in high-carbohydrate, high-fat diet-fed male rats. **J Nutr**, [online], v. 142, n. 4, p. 690-7, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378327>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PANCHAL, S. K. et al. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. **J Cardiovasc Pharmacol**, [online] v. 57, n. 1, p. 51-64, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966763>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PATERNAIN, L. et al. Regulation by chronic-mild stress of glucocorticoids, monocyte chemoattractant protein-1 and adiposity in rats fed on a high-fat diet. **Physiol Behav**, [online], v. 103, n. 2, p. 173-80, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262246>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PATTERSON, C. M.; LEVIN, B. E. Role of exercise in the central regulation of energy homeostasis and in the prevention of obesity. **Neuroendocrinology**, [online], v. 87, n. 2, p. 65-70, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374946>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PAWLAK, C. R. et al. The Elevated Plus-Maze Test: Differential Psychopharmacology of Anxiety-Related Behavior. **Emotion Review**, [online], v. 4, n. 1, p. 98-115, 2012. Disponível em: <<http://emr.sagepub.com/content/4/1/98.abstract>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PELEG-RAIBSTEIN, D.; LUCA, E.; WOLFRUM, C. Maternal high-fat diet in mice programs emotional behavior in adulthood. **Behav Brain Res**, [online], v. 233, n. 2, p. 398-404, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633920>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PELLOW, S. et al. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **J Neurosci Methods**, [online], v. 14, n. 3, p. 149-67, 1985. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2864480>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PEREIRA-DA-SILVA, M. S.; CABRAL-FILHO, J. E.; DE-OLIVEIRA, L. M. Effect of early malnutrition and environmental stimulation in the performance of rats in the elevated plus maze. **Behav Brain Res**, [online], v. 205, n. 1, p. 286-9, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482048>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PERONA, J. S. et al. Influence of different dietary fats on triacylglycerol deposition in rat adipose tissue. **Br J Nutr**, [online], v. 84, n. 5, p. 765-74, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11177192>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PINOTTI, M. F. et al. Influences of rich in saturated and unsaturated fatty acids diets in rat myocardium. **Arq Bras Cardiol**, [online], v. 88, n. 3, p. 346-53, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533478>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PINTO JÚNIOR, D. A. C.; SERAPHIM, P. M. Cafeteria diet intake for fourteen weeks can cause obesity and insulin resistance in Wistar rats. **Revista de Nutrição**, [online], v. 25, p. 313-319, 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S141552732012000300001&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141552732012000300001&nrm=iso)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PI-SUNYER, F. X. Obesity: criteria and classification. **Proc Nutr Soc**, [online], v. 59, n. 4, p. 505-9, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11115784>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

POUDYAL, H.; CAMPBELL, F.; BROWN, L. Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats. **J Nutr**, [online], v. 140, n. 5, p. 946-53, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20335636>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PRATT, J. A. The neuroanatomical basis of anxiety. **Pharmacol Ther**, [online], v. 55, n. 2, p. 149-81, 1992. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1363249>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PROLO, P.; WONG, M. L.; LICINIO, J. Leptin. **Int J Biochem Cell Biol**, [online], v. 30, n. 12, p. 1285-90, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9924798>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **Eur J Pharmacol**, [online], v. 463, n. 1-3, p. 3-33, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600700>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

RAMSDELL, J. S. Neurological Disease Rises from Ocean to Bring Model for Human Epilepsy to Life. **Toxins**, [online], v. 2, n. 7, p. 1646-1675, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3153267/>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

REICHELT, A. C. et al. Dietary-induced obesity disrupts trace fear conditioning and decreases hippocampal reelin expression. **Brain Behav Immun**, [online], v. 43, p. 68-75, 2015. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043993>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

RICE, D.; BARONE, S., JR. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. **Environ Health Perspect**, [online], v. 108, n. 3, p. 511-33, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1637807/>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

LEWIS, V. W. H.; ELVIN-LEWIS, P. F. Medical Botany – Plants Affecting Man's **Biologie in unserer Zeit**, [online], v. 9, n. 3, p. 95-96, 1979. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/biuz.19790090311>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

RIUL, T. R. et al. Effects of Different Levels of Protein and Environmental Stimulation on the Behavior of Young Rats Tested in the Elevated Plus-Maze. **Nutr Neurosci**, [online], v. 1, n. 4, p. 295-303, 1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27414698>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

RODGERS, R. J.; NIKULINA, E. M.; COLE, J. C. Dopamine D1 and D2 receptor ligands modulate the behaviour of mice in the elevated plus-maze. **Pharmacol Biochem Behav**, [online], v. 49, n. 4, p. 985-95, 1994. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0091305794902534>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

RODRIGUEZ, A. et al. Is prenatal alcohol exposure related to inattention and hyperactivity symptoms in children? Disentangling the effects of social adversity. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, [online], v. 50, n. 9, p. 1073-1083, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02071.x>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

RODRIGUEZ, A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. **J Child Psychol Psychiatry**, [online], v. 51, n. 2, p. 134-43, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19674195>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ROMERO, M. D. M. et al. Treatment of Rats with a Self-Selected Hyperlipidic Diet, Increases the Lipid Content of the Main Adipose Tissue Sites in a Proportion Similar to That of the Lipids in the Rest of Organs and Tissues. **PLoS ONE**, [online], v. 9, n. 3, 2014. Disponível em: <[doi:10.1371/journal.pone.0090995](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090995)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **N Engl J Med**, [online], v. 340, n. 2, p. 115-26, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887164>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ROTHMAN, R. B. et al. In vitro characterization of ephedrine-related stereoisomers at biogenic amine transporters and the receptorome reveals selective actions as norepinephrine transporter substrates. **J Pharmacol Exp Ther**, [online] v. 307, n. 1, p. 138-45, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954796>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ROUBOS, E. W. et al. Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis. **Gen Comp Endocrinol**, [online], v. 177, n. 1, p. 28-36, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22293575>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SABATER, D. et al. Altered nitrogen balance and decreased urea excretion in male rats fed cafeteria diet are related to arginine availability. **Biomed Res Int**, [online], v. 2014, p. 959420, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24707502>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SAMPEY, B. P. et al. Cafeteria Diet Is a Robust Model of Human Metabolic Syndrome With Liver and Adipose Inflammation: Comparison to High-Fat Diet. **Obesity**, [online], v. 19, n. 6, p. 1109-1117, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.18>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SANCHES, E. F. et al. Effects of pre- and postnatal protein malnutrition in hypoxic-ischemic rats. **Brain Res**, [online], v. 1438, p. 85-92, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244305>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SANDFORD, J. J.; ARGYROPOULOS, S. V.; NUTT, D. J. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 1: Basic neurobiology. **Pharmacol Ther**, [online], v. 88, n. 3, p. 197-212, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337025>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SASAKI, A. et al. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. **Neuroscience**, [online], v. 240, p. 1-12, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454542>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SCHAEFER, C. A. et al. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. **Schizophr Bull**, [online], v. 26, n. 2, p. 275-86, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10885630>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SEBOKOVA, E.; GARG, M. L.; CLANDININ, M. T. Modulation of receptor-mediated gonadotropin action in rat testes by dietary fat. **Am J Physiol.**, [online], v. 254,708-12, 1988. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2897795>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SHAFAT, A.; MURRAY, B.; RUMSEY, D. Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. **Appetite**, [online], v. 52, n. 1, p. 34-8, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680774>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SILVA, P.C. Efeitos Metabólicos e Testiculares da Administração em Longo Prazo de Diferentes Dietas Hiperlipídicas em Ratos Adultos. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Tese de Mestrado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, Rio de Janeiro - RJ, 2013

SIVANATHAN, S. et al. Chronic high fat feeding increases anxiety-like behaviour and reduces transcript abundance of glucocorticoid signalling genes in the hippocampus of female rats. **Behav Brain Res**, [online], v. 286, p. 265-270, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25721737>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SOARES, J. K. B. et al. Anxiety behavior is reduced, and physical growth is improved in the progeny of rat dams that consumed lipids from goat milk: An elevated plus maze analysis. **Neuroscience Letters**, [online], v. 552, p. 25-29, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394013006745>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2010.

STEIN, O. et al. Calorie restriction in mice does not affect LDL reverse cholesterol transport in vivo. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [online], v. 308, n. 1, p. 29-34, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890475>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SUBRAMANIAN, S.; CHAIT, A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. **Biochim Biophys Acta**, [online], v. 1821, n. 5, p. 819-25, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005032>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SULLIVAN, E. L. et al. Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring. **J Neurosci**, [online], v. 30, n. 10, p. 3826-3830, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20220017>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SULLIVAN, E. L. et al. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. **Horm Behav**, [online], v. 76, p. 153-161, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25913366>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SULLIVAN, E. L.; NOUSEN, E. K.; CHAMLOU, K. A. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. **Physiol Behav**, [online], v. 123, p. 236-242, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085399>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SULLIVAN, G. M. et al. Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. **Biol Psychiatry**, [online], v. 60, n. 5, p. 500-506, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487493>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SUNG, M. M. et al. Increased CD36 expression in middle-aged mice contributes to obesity-related cardiac hypertrophy in the absence of cardiac dysfunction. **J Mol Med (Berl)**, [online], v. 89, n. 5, p. 459-69, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387178>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

SURÉN, P. et al. Parental Obesity and Risk of Autism Spectrum Disorder. **Pediatrics**, [online], v. 133, n. 5, 2014. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2014/04/02/peds.2013-3664>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

TEIXEIRA et al. *Caryocar brasiliense* pulp increases serum HDL and reduces hepatic lipid accumulation in rats fed a high fat diet. *Journal of Medicinal Plant Research*, [online], v. 7, n. 15, p. 963-969, 2013. Disponível em: <<http://www.academicjournals.org/journal/JMPR/article-abstract/C2EFF3B23289>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III) FINAL REPORT. **Circulation**, [online], v. 106, n. 25, p. 3143-421, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

TOUATI, S. et al. Exercise reverses metabolic syndrome in high-fat diet-induced obese rats. **Med Sci Sports Exerc**, [online], v. 43, n. 3, p. 398-407, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631645>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

TROTTIER, G. et al. Increased fat intake during lactation modifies hypothalamic-pituitary-adrenal responsiveness in developing rat pups: a possible role for leptin. **Endocrinology**, v. 139, n. 9, p. 3704-11, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9724021>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. The state of the world's children: a fair chance for every child. **The United Nations Children's Fund**, [online], 2016. Disponível em: <[https://www.unicef.org/publications/files/UNICEF\\_SOWC\\_2016.pdf](https://www.unicef.org/publications/files/UNICEF_SOWC_2016.pdf)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

VALADARES, C. T. et al. Effects of postnatal protein malnutrition on learning and memory procedures. **Nutr Neurosci**, [online], v. 13, n. 6, p. 274-82, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040625>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

VAN LIESHOUT, R. J.; ROBINSON, M.; BOYLE, M. H. Maternal pre-pregnancy body mass index and internalizing and externalizing problems in offspring. **Can J Psychiatry**, [online], v. 58, n. 3, p. 151-9, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461886>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

VANSAL, S. S.; FELLER, D. R. Direct effects of ephedrine isomers on human beta-adrenergic receptor subtypes. **Biochem Pharmacol**, [online], v. 58, n. 5, p. 807-10, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10449190>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

VERDERY, R. B. et al. Caloric restriction increases HDL2 levels in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). **Am J Physiol**, [online], v. 273, n. 4, p. 714-9, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9357800>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

VICTORA, C. G. et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. **The Lancet**, [online], v. 371, n. 9609, p. 340-357, 2008. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(07\)61692-4/abstract](http://www.thelancet.com/article/S0140-6736(07)61692-4/abstract)>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

VUCETIC, Z. et al. Early life protein restriction alters dopamine circuitry. **Neuroscience**, [online], v. 168, n. 2, p. 359-70, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394806>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WALDECK, B.; WIDMARK, E. The interaction of ephedrine with  $\beta$ -adrenoceptors in tracheal, cardiac and skeletal muscles. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [online], v. 12, n. 4, p. 439-442, 1985. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.14401681.1985.tb00891.x>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WARNEKE, W. et al. The impact of cafeteria diet feeding on physiology and anxiety-related behaviour in male and female Sprague-Dawley rats of different ages. **Pharmacol Biochem Behav**, [online], v. 116, p. 45-54, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269545>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WEISS, E. P.; FONTANA, L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, [online], v. 301, n. 4, p. 1205-19, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21841020>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WELLMAN, P. J. et al. Effects of (-)-ephedrine on locomotion, feeding, and nucleus accumbens dopamine in rats. **Psychopharmacology (Berl)**, [online], v. 135, n. 2, p. 133-40, Jan 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497018>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WIDDOWSON, E. M.; MCCANCE, R. A. A review: new thoughts on growth. **Pediatr Res**, [online], v. 9, n. 3, p. 154-6, Mar 1975. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1091911>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WINICK, M.; NOBLE, A. Quantitative changes in DNA, RNA, and protein during prenatal and postnatal growth in the rat. **Dev Biol**, [online], v. 12, n. 3, p. 451-66, 1965. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0012160665900096>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WOFFORD, M. R.; HALL, J. E. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. **Curr Pharm Des**, [online], v. 10, n. 29, p. 3621-37, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15579059>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WRIGHT, T. M. et al. Exposure to maternal consumption of cafeteria diet during the lactation period programmes feeding behaviour in the rat. **Int J Dev Neurosci**, [online], v. 29, n. 8, p. 785-793, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22004940>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WRIGHT, T. M. et al. Impact of cafeteria feeding during lactation in the rat on novel object discrimination in the offspring. **Br J Nutr**, [online], v. 112, n. 12, p. 1933-1937, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25345572>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

WRIGHT, T.; LANGLEY-EVANS, S. C.; VOIGT, J. P. The impact of maternal cafeteria diet on anxiety-related behaviour and exploration in the offspring. **Physiol Behav**, [online], v. 103, n. 2, p. 164-172, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241725>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

YOON, K. H. et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. **The Lancet**, [online], v. 368, n. 9548, p. 1681-8, 2006. ISSN 0140-6736. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17098087>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

YOUNG, R.; GLENNON, R. A. Discriminative stimulus properties of (-)ephedrine. **Pharmacol Biochem Behav**, [online], v. 60, n. 3, p. 771-5, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/9678664/>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ZAHN, K. A.; LI, R. L.; PURSSELL, R. A. Cardiovascular toxicity after ingestion of "herbal ecstasy". **J Emerg Med**, [online], v. 17, n. 2, p. 289-91, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10195489>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ZARRINDAST, M. R. Dopamine-like properties of ephedrine in rat brain. **British Journal of Pharmacology**, [online], v. 74, n. 1, p. 119-122, 1981. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1981.tb09962.x>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ZEENI, N. et al. A cafeteria diet modifies the response to chronic variable stress in rats. **Stress**, [online], v. 16, n. 2, p. 211-9, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22775984>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ZEENI, N. et al. Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. **Inflamm Res**, v. 64, n. 7, p. 501-12, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25966976>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ZEENI, N. et al. Environmental enrichment and cafeteria diet attenuate the response to chronic variable stress in rats. **Physiol Behav**, v. 139, p. 41-9, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25446213>>. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ZHANG, Y. et al. Effects of maternal food restriction on physical growth and neurobehavior in newborn Wistar rats. **Brain Res Bull**, [online], v. 83, n. 1-2, p. 1-8, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599594> >. Acesso em: 17 de novembro de 2016.

ZHANG, Y.; LI, N.; YANG, Z. Perinatal food restriction impaired spatial learning and memory behavior and decreased the density of nitric oxide synthase neurons in the hippocampus of adult male rat offspring. **Toxicol Lett**, [online], v. 193, n. 2, p. 167-72, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079408> >. Acesso em: 17 de novembro de 2016.