

Estado da publicação: O preprint não foi publicado em outro meio.

DO MODELO ANIMAL AO PACIENTE: REVISÃO INTEGRATIVA DAS EVIDÊNCIAS QUE CONECTAM OBESIDADE E DEPRESSÃO

Felipe Yoshio Tabushi, Gustavo Rassier Isolan, Stephanie Rubianne Silva Carvalhal, Rodrigo Schuh, Laís Soares Rodrigues

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.14192>

Submetido em: 2025-11-18

Postado em: 2025-11-24 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

DO MODELO ANIMAL AO PACIENTE: REVISÃO INTEGRATIVA DAS EVIDÊNCIAS QUE CONECTAM OBESIDADE E DEPRESSÃO

FROM ANIMAL MODEL TO PATIENT: AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE EVIDENCE CONNECTING OBESITY AND DEPRESSION

Felipe Yoshio Tabushi¹, Gustavo Rassier Isolan², Stephanie Rubianne Silva Carvalhal³, Rodrigo Schuh³, Laís Soares Rodrigues³

Afiliação dos autores: ¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil; ²CEANNE - Centro Avançado de Neurocirurgia e Neurologia LTDA, Porto Alegre, RS, Brasil; ³Curso de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

ORCID

Felipe Yoshio Tabushi <https://orcid.org/0000-0003-1837-1195>

Gustavo Rassier Isolan <https://orcid.org/0000-0002-7863-0112>

Stephanie Rubianne Silva Carvalhal <https://orcid.org/0000-0002-9716-9675>

Rodrigo Schuh <https://orcid.org/0000-0003-0169-9637>

Laís Soares Rodrigues <https://orcid.org/0000-0002-7965-1361>

Correspondência

Felipe Yoshio Tabushi

Email: felipetabushi@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

Mensagem Central

A obesidade, além de suas repercussões metabólicas, tem sido associada a maior risco de depressão. Investigar essa relação em modelo experimental é essencial para compreender os mecanismos envolvidos e subsidiar estratégias preventivas e terapêuticas.

Perspectiva

Transtorno depressivo maior está intimamente relacionado ao aumento do risco de morte prematura por suicídio, condições médicas, obesidade, diabetes, doença de Alzheimer e esquizofrenia. Deste modo, a pesquisa em animais para se tentar chegar às relações causais e condutas mais eficientes que as atuais, é interessante e necessário. Esta revisão pode lançar ideias futuras para melhor atender os pacientes depressivos com base nos resultados em experimentos animais.

Declaração de Disponibilidade de Dados de Pesquisa

Este manuscrito trata-se de uma revisão integrativa e, portanto, não gerou dados primários. Todos os dados utilizados derivam exclusivamente de artigos previamente publicados e disponíveis publicamente em bases científicas, incluindo SciELO, PubMed, Scopus e Google Scholar. Não foram produzidos conjuntos de dados originais, planilhas experimentais, imagens laboratoriais ou qualquer tipo de dado primário que exija depósito em repositório de acesso aberto. Para atender às diretrizes de Ciência Aberta do SciELO Preprints,

declaramos que não há dados a serem disponibilizados além das próprias referências citadas, que são de acesso público. Assim, a pesquisa se baseia integralmente em informações secundárias obtidas de literatura científica já publicada, não havendo novos dados a serem compartilhados.

Contribuição dos autores

Felipe Yoshio Tabushi - Conceituação

Stephanie Rubianne Silva Carvalhal - Investigação

Rodrigo Schuh - Metodologia

Laís Soares Rodrigues - Administração do projeto

Gustavo Rassier Isolan - Redação (esboço original)

Felipe Yoshio Tabushi - Redação (revisão e edição)

Editor responsável pela revisão: Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

RESUMO – Introdução: A obesidade, além de seus efeitos sobre o metabolismo, vem sendo relacionada ao aumento na probabilidade de ocorrência de depressão. Estudar essa associação em modelos experimentais é fundamental para esclarecer os mecanismos biológicos envolvidos e apoiar o desenvolvimento de estratégias de prevenção e intervenção. **Objetivo:** Sintetizar e analisar criticamente as evidências disponíveis na literatura sobre os mecanismos biológicos, comportamentais e clínicos que conectam obesidade e depressão, integrando achados de estudos em modelos animais e em seres humanos, a fim de identificar convergências, lacunas de conhecimento e potenciais implicações para a prática clínica. **Método:** Revisão integrativa da literatura colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores “depressão, obesidade, corticosterona, estudos experimentais, ratos” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos. **Resultado:** Após a leitura, inclui-se 57 artigos nesta revisão. **Conclusão:** A obesidade e a depressão compartilham vias fisiopatológicas que se retroalimentam, favorecendo o desenvolvimento e a manutenção de ambas as doenças. O conjunto de evidências aponta para a necessidade de abordagens integradas na prática clínica, contemplando não apenas o manejo dos sintomas metabólicos e afetivos, mas também a prevenção e o tratamento dos fatores de risco comuns

PALAVRAS-CHAVE - Depressão. Obesidade. Corticosterona.

ABSTRACT – Introduction: Obesity, in addition to its effects on metabolism, has been linked to an increased likelihood of depression. Studying this association in experimental models is fundamental to clarifying the biological mechanisms involved and supporting the development of prevention and intervention strategies. **Objective:** To study obesity as a possible predisposing factor for the emergence of behavioral changes compatible with depression, using behavioral tests and hormonal analysis in an experimental model with rats. **Method:** Integrative literature review collecting information published on virtual platforms in Portuguese and English. The material for reading and analysis was selected from the SciELO, Google Scholar, Pubmed, and Scopus platforms. Initially, a search was conducted using the descriptors "depression, obesity, corticosterone, experimental studies, rats" with AND or OR search, considering the title and/or abstract. Afterward, considering only those that were most related to the topic, the full texts were read. **Result:** After reading, 57 articles were included in

this review. **Conclusion:** Obesity and depression share pathophysiological pathways that reinforce each other, favoring the development and maintenance of both diseases. The body of evidence points to the need for integrated approaches in clinical practice, encompassing not only the management of metabolic and affective symptoms, but also the prevention and treatment of common risk factors.

KEYWORDS - Depression. Obesity. Corticosterone.

INTRODUÇÃO

A depressão, também conhecida como transtorno depressivo maior, é alteração de humor caracterizado como a presença de humor deprimido por período de no mínimo 2 semanas acompanhado de pelo menos 4 sintomas, como desânimo ou anedonia, alterações do apetite e do sono, sentimento de culpa ou inutilidade, baixa autoestima, alteração psicomotora, ideação suicida e prejuízos da concentração.¹ Ela tem ganhado destaque como problema de saúde pública nos últimos anos devido ao aumento da prevalência na população geral² e por representar a principal carga de deficiência global, afetando 322 milhões de pessoas no mundo e sendo responsável por 7,5% de todos os anos vividos com deficiência, gerando custo global de cerca de trilhões de dólares por ano.³

O Brasil apresenta problema ainda maior ao ser o país com a maior prevalência de depressão na América Latina. De acordo com o estudo São Paulo Megacity, 16,9% dos entrevistados apresentaram ao menos 1 episódio depressivo ao longo da vida e 9,4% nos últimos 12 meses.⁴

Transtorno depressivo maior está intimamente relacionado ao aumento do risco de morte prematura por suicídio,⁵ condições médicas como obesidade, diabete, doença de Alzheimer e esquizofrenia,⁶ além de comorbidades psiquiátricas, como transtornos ansiosos, transtorno por uso de substâncias e transtornos de personalidade.⁷

Os sintomas começam a aparecer no início da idade adulta na maioria dos casos, sendo que 40% terão o primeiro episódio depressivo antes de completarem os 20 anos.⁸

A fisiopatologia da depressão é dividida entre causas genéticas, ambientais, biológicas e psicossociais e diversas teorias têm sido estudadas a fim de se compreender os mecanismos por trás desta doença. Estudos genéticos têm tentado correlacionar o transtorno depressivo maior com polimorfismos de genes envolvidos na síntese, metabolismo e transporte de monoaminas.⁹

A herdabilidade do transtorno depressivo maior foi estimada em 37%, sugerindo também a influência epigenética nos processos depressivos.¹⁰ Assim, a teoria da deficiência de neurotransmissores mediadores dos processos afetivos surgiu a partir da observação de efeitos antidepressivos de medicamentos anti-hipertensivos - como a reserpina e dos inibidores da monoamina oxidase - teoria que se mostrou incompleta já que não explica em sua totalidade os motivos do porquê grande percentagem de pacientes não respondem aos antidepressivos atuais.¹¹

Outra hipótese que tenta buscar a explicação por detrás da depressão seria a de que alterações autoimunes como níveis anormais de interleucina-1 β e 6, TNF- α e proteína C reativa no sangue e no líquido cefalorraquidiano de pacientes deprimidos estariam relacionados com sintomas como anedonia e retardo psicomotor,¹² além da ativação da via da quinurenina, responsável pela degradação do triptofano e pelo aumento extracelular de glutamato, este com influência na alteração da neurogênese.¹³

Complementando a teoria neuroinflamatória da depressão, a hipótese de alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) surgiu a partir da identificação de hipersecreção de cortisol em pacientes depressivos,¹⁴ sugerindo que tais indivíduos apresentariam desregulação no eixo do hormônio liberador de corticotrofina.¹⁵

Assim, o objetivo desta revisão foi sintetizar e analisar criticamente as evidências disponíveis na literatura sobre os mecanismos biológicos, comportamentais e clínicos que conectam obesidade e depressão, integrando achados de estudos em modelos animais e em seres humanos, a fim de identificar convergências, lacunas de conhecimento e potenciais implicações para a prática clínica.

MÉTODO

Os dados utilizados nesta revisão integrativa consistem exclusivamente em informações públicas extraídas das bases SciELO, PubMed, Google Scholar e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores “depressão, obesidade, corticosterona, estudos experimentais, ratos” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos finalizando com 57 artigos.

DISCUSSÃO

A obesidade

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o sobrepeso e a obesidade correspondem ao acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal capaz de representar risco à saúde. A métrica mais amplamente utilizada para estimar esse acúmulo é o Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela razão entre o peso corporal, em quilogramas, e o quadrado da altura, em metros. De acordo com as diretrizes atuais do *Centers for Disease Control and Prevention* e da OMS, valores de IMC entre 18,5 e 24,9 são considerados normais, enquanto IMC ≥ 25 kg/m² caracteriza sobrepeso e IMC ≥ 30 kg/m² define obesidade; esta é classificada como grave quando o IMC é ≥ 40 kg/m².¹⁶ (Tabela)

TABELA - Variações do peso classificados pelo índice de massa corporal

Classificação	IMC	Risco de comorbidades
Abaixo do peso	< 18,5 kg/m ²	Risco aumentado de outros problemas clínicos
Peso normal	18,5 a 24,9 kg/m ²	Normal
Sobrepeso	25 a 29,9 kg/m ²	Aumentado
Obesidade grau 1	30 a 34,9 kg/m ²	Moderado
Obesidade grau 2	35 a 39,9 kg/m ²	Severo
Obesidade grau 3/ extrema	≥ 40 kg/m ²	Muito severo

Fonte: OMS, 2015¹⁶

A obesidade constitui um dos mais relevantes desafios globais de saúde pública, com crescimento expressivo nas últimas décadas. Em 2022, estimou-se que 43% dos adultos com 18 anos ou mais apresentavam sobrepeso, dos quais 16% viviam com obesidade — proporções que mais do que dobraram desde 1990. Atualmente, mais de 1 bilhão de pessoas apresentam obesidade, incluindo milhões de crianças e adolescentes, totalizando um contingente próximo a 3 bilhões de indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Projeções futuras indicam um cenário ainda mais preocupante: até 2050, aproximadamente 60% da população adulta mundial, o equivalente a cerca de 3,8 bilhões de pessoas, poderão se enquadrar nessas categorias, evidenciando a magnitude e a urgência do enfrentamento desse problema.¹⁷

Levando em conta o cenário brasileiro, metade da população adulta apresenta excesso de peso e 16,8% dos homens e 24,4% das mulheres são consideradas obesas,¹⁸ sendo que entre os anos de 2013 e 2019, a prevalência de obesidade aumentou de 4,1%,

principalmente na faixa etária entre 40 e 59 anos.¹⁹

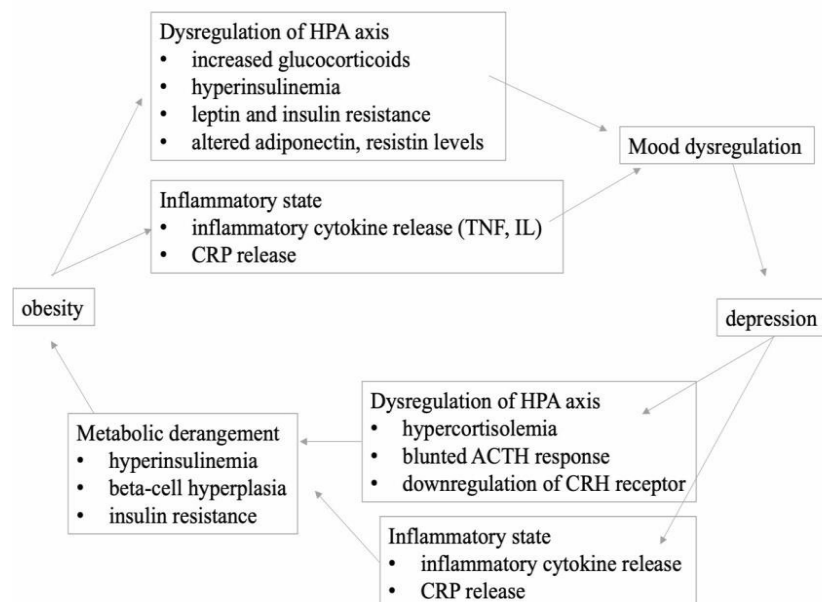
Outra característica da obesidade é sua maior prevalência entre mulheres, provavelmente por fatores biológicos como maior depósito de gordura, menor percentagem de massa magra e conseqüentemente, maior necessidade de gasto calórico para compensar qualquer ingestão alimentar em excesso.²⁰ Além dessa característica, outros estudos têm demonstrado relação direta da obesidade com baixos níveis socioeconômicos e educacionais.²¹

Como resultado, em 2017, o IMC elevado em mulheres esteve associado a 2,4 milhões de mortes e 70,7 milhões de anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs). Entre os homens, esteve relacionado a 2,3 milhões de mortes e 77 milhões de DALYs, sendo as principais comorbidades relacionadas à obesidade os problemas cardiovasculares, diabetes e renais,²² condições comórbidas que, no caso da obesidade, se tornam regra e não a exceção, e para cada 5 unidades aumentadas no IMC acima de 25 kg/m², a mortalidade geral aumenta em 29%, 41% relacionada a causas vasculares e 210% à diabetes.²³

Pacientes obesos apresentam risco elevado para dislipidemia, diabetes tipo 2, hipertensão, doença coronariana, infarto, problemas respiratórios, apneia do sono, osteoartrite e alguns tipos de câncer.²⁴ Além das comorbidades citadas, os estudos têm demonstrado evidência cada vez maior entre obesidade e depressão, em relação bidirecional, em que uma condição é amplamente afetada pela outra.²⁵

Relação entre a depressão e a obesidade

Essa relação tem sido amplamente explorada em modelos animais, considerando tanto aspectos comportamentais quanto neuroendócrinos, tendo na literatura amplo consenso pela associação entre depressão e obesidade como condições concomitantes,²⁶ sendo que um dos mecanismos responsáveis entre elas seriam a desregulação do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal, inflamação, estresse oxidativo e disfunção endócrina (Figura).²⁷



* ACTH, adrenocorticotrophic hormone; CRH, corticotropin-releasing hormone; CRP, C-reactive protein; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor

Fonte: Jantaratnotai et al. 2016³⁸

FIGURA - Conexão patoetiológica entre obesidade e depressão

Levando em consideração que um dos principais sintomas depressivos é a alteração do apetite, a presença de depressão atípica esteve associada com aumento da obesidade, da adiposidade e da circunferência dos pacientes, sendo que o ganho de peso tende a permanecer mesmo após a remissão do episódio de humor.²⁸ Por outro lado, fatores psicossociais observados em pacientes obesos como a internalização de estereótipos baseados no peso e a autoimagem negativa são fatores que contribuem para a depressão.²⁹

Do ponto de vista hormonal, a literatura é consistente de que há na obesidade alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com aumento de glicocorticoides, hiperinsulinemia, resistência à insulina e leptina, além de alterações nos níveis de adiponectina e resistina, criando cenário favorável a alterações de humor que favorecem o risco à depressão.³⁰ Esse eixo é ativado em situações de estresse e influencia diretamente o humor, o apetite e o metabolismo energético. Esse glicocorticoide, por sua vez, ao estar persistentemente elevado pode comprometer a neurogênese no hipocampo, favorecer a resistência à insulina e induzir comportamentos compatíveis com quadros depressivos,³¹ e alterações do eixo HHA foram observadas em cerca de 35-65% de pacientes deprimidos.³² Por sua vez, na depressão encontra-se cenário de hipercortisolemia, resposta diminuída ao ACTH e *downregulation* dos receptores de CRH.³³ Associado à estas alterações, citocinas são importantes mediadores do sistema imune adaptativo e inato, e são por sua vez, importantes moduladores do sistema nervoso central e reguladores do humor. Estudos com ratos submetidos à dieta calórica têm demonstrado aumento de marcadores genéticos de neuroinflamação no hipotálamo, incluindo IL-6, TNF- α , inibidores do fator nuclear Kappa B kinase (IKK β) e fator nuclear Kappa β (NFk β).³⁴

Estresse e a depressão

Eventos estressores já são amplamente relacionados à depressão, com observações de níveis elevados de cortisol e alterações no feedback negativo de receptores glicocorticoides do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.³⁵ Diversos estudos mostraram que a exposição prolongada ao estresse ou à corticosterona exógena (hormônio do estresse em roedores, equivalente ao cortisol em humanos) provoca alterações neuronais em áreas-chave do cérebro ligadas à depressão, como o hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal medial,³⁶ alterações estas compatíveis com mudanças também observadas em humanos sem, no entanto, esclarecer se a exposição ao estresse ou níveis elevados de glicocorticoides geram fenótipo depressivo em roedores de laboratório por alterações comportamentais ou endócrinas.³⁷

Para a investigação dos mecanismos envolvidos em quadros clínicos complexos, o uso de roedores como modelo experimental é escolha bastante comum justamente por permitir o controle de variáveis e a observação direta de efeitos fisiológicos e comportamentais em condições controladas. Em roedores, condições clínicas humanas podem ser simuladas por meio de intervenções como dietas hipercalóricas, isolamento social e manipulação farmacológica do eixo HHA. Diversos estudos demonstram que animais previamente expostos a estressores crônicos desenvolvem obesidade mais rapidamente ao serem submetidos a dietas hiperlipídicas, além de apresentarem pior desempenho em testes comportamentais indicativos de depressão, como o teste do nado forçado.³⁸

A maioria dos modelos animais comumente utilizados para estudar a depressão, como o estresse por contenção, estresse psicossocial, exposição ao odor de predador e teste de nado forçado, aumenta os níveis circulantes de corticosterona.³⁹ Pesquisas adicionais confirmaram o teste de natação forçada como ferramenta eficaz para avaliar comportamentos associados à depressão. Essas pesquisas indicam que manipulações "depressogênicas", como a exposição prolongada ao estresse e a administração repetida de

glicocorticoides, fazem com que os ratos permaneçam mais tempo imóveis, aceleram o início desse estado de imobilidade e diminuem o tempo gasto em comportamentos ativos de tentativa de fuga.⁴⁰

Modelo de indução de obesidade por redução da ninhada

Além dos estudos epidemiológicos e clínicos, o uso de modelos experimentais de animais tem contribuído para o entendimento da fisiopatologia da obesidade. Esses modelos concentram-se, sobretudo, em roedores, principalmente ratos e camundongos, oriundos de linhagens selecionadas geneticamente e tratados com dietas ricas em gordura, excesso de alimentação e lesões no sistema nervoso central. Um dos modelos experimentais de obesidade central, amplamente estudado, é obtido por meio da redução de ninhada. Normalmente, as ratas parem em torno de média (M)=12, erro-padrão médio=4 filhotes.⁴¹ Padroniza-se a ninhada para 9 animais por rata. A redução de ninhada acontece no 3º dia de vida, quando apenas 3 animais permanecem com a mãe. Essa redução promove programação metabólica que leva os filhotes à hiperalimentação. Após o desmame, aos 21 dias, mesmo sendo alimentados com ração balanceada com 18-24% de proteína (ração comercial para roedores), eles têm maior consumo alimentar e ganham mais peso quando comparados aos filhotes oriundos de ninhadas normais. Esses animais na vida adulta apresentam hiperfagia, hiperinsulinemia, resistência periférica à insulina e obesidade.⁴²

Numerosos estudos demonstraram que o ambiente pós-natal precoce pode influenciar o peso corporal e a energia homeostase na vida adulta. Roedores criados em ninhadas pequenas têm se mostrado modelo experimental útil para estudar as consequências em curto e longo prazo da supernutrição precoce, que pode levar a modificações não apenas no peso corporal, mas também de várias características metabólicas. Em diversos aspectos o sistema cardiovascular é afetado com este método de ninhada reduzida. Juntos, esses resultados sugerem que o estado nutricional no período pós-natal imediato deve ser levado em consideração, pois pode ter impacto e risco cardiometabólico na idade adulta.⁴³

Embora a infância não tenha sido alvo de prevenção de sobrepeso/obesidade, várias observações mostraram que o rápido ganho de peso nos estágios iniciais da vida pode influenciar o peso mais tarde, bem como o desenvolvimento futuro de doenças cardiovasculares na idade adulta.⁴⁴

Modelo de indução à depressão por afastamento materno

A separação materna é método utilizado em roedores para estudar como as adversidades no início da vida podem alterar a sensibilidade aos desafios tardios da vida e como podem contribuir para a vulnerabilidade individual ou à psicopatologias como ansiedade, depressão ou dependência.⁴⁵

Nestes estudos, os filhotes são expostos a repetidas ausências maternas durante os primeiros dias pós-natais, sendo que estes períodos de separação podem variar entre alguns minutos (por exemplo, menos de 30 min) a horas (por exemplo, 3 h ou 4 h).⁴⁶

A relação mãe-filhote até ao desmame é caracterizada por complexo conjunto de interações que incluem comportamentos como amamentar, lambe e escovar, permitindo desenvolvimento adequado dos filhotes, com suporte nutricional, conforto, limpeza e conexão emocional⁴⁷ e relação aberrante nesta fase pode induzir estados depressivos tanto na mãe quanto nos filhotes.⁴⁸

Teste de nado forçado

Existem diversos modelos utilizados para o estudo da depressão, sendo o teste de nado forçado um dos métodos mais empregados. Neste teste, o animal é colocado em

recipiente cilíndrico com água, profundo o suficiente para que ele não consiga tocar o fundo nem escapar. Durante o tempo de observação, geralmente entre 5-6 min, são registradas suas atividades motoras, com ênfase no tempo de imobilidade, definido como a ausência de movimentos ativos de nado, mantendo apenas o mínimo necessário para manter a cabeça fora da água. Esse comportamento é interpretado como expressão de desesperança ou desistência frente a situação estressante inescapável, sendo análogo à apatia observada em quadros depressivos.⁴⁹

A validade do teste está ancorada na sua sensibilidade à ação de antidepressivos, que costumam reduzir significativamente o tempo de imobilidade.⁵⁰ Esse teste é amplamente utilizado, uma vez que permite avaliar comportamentos de roedores similares à depressão em humanos, além de permitir o estudo de antidepressivos.⁵¹

Em modelos de dieta rica em gordura, além da obesidade e da resistência à insulina, há evidência de maior imobilidade no teste do nado forçado, sugerindo comportamento semelhante ao da depressão.⁵² Esses efeitos comportamentais parecem estar associados a múltiplos mecanismos fisiológicos, como a ativação crônica do eixo HHA, elevação dos níveis de glicocorticoides e indução ao estado inflamatório sistêmico de baixo grau.

O acúmulo de gordura visceral, em especial, está relacionado à produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias que podem atravessar a barreira hematoencefálica e afetar negativamente a função cerebral.⁵³

A corticosterona em modelos experimentais

A corticosterona é o principal glicocorticoide secretado pelas adrenais de ratos e camundongos, desempenhando papel análogo ao do cortisol em humanos. Trata-se do hormônio final do eixo HHA nesses animais e é liberada em resposta a estímulos estressantes, modulando ampla gama de processos fisiológicos e comportamentais, incluindo metabolismo energético, imunidade e plasticidade neuronal. A corticosterona atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, onde atua em receptores mineralocorticoides e glicocorticoides distribuídos em regiões como hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, influenciando aprendizagem, memória e reatividade emocional. Por esse motivo, a administração exógena crônica de corticosterona é amplamente utilizada como modelo experimental de estresse e depressão em roedores.⁵⁴

A exposição prolongada à corticosterona em roedores tem sido amplamente associada a efeitos neurobiológicos relevantes para o entendimento da depressão. Esse tipo de exposição induz não apenas comportamentos compatíveis com sintomas depressivos, como também disbiose intestinal e alterações nos perfis metabólicos cerebrais, sugerindo elo funcional entre o eixo HHA, o intestino e o cérebro.⁵⁵ Esses achados reforçam a hipótese de que o estresse crônico pode afetar múltiplos sistemas de forma integrada.

Complementarmente, a corticosterona afeta negativamente a neurogênese no hipocampo, além de aumentar significativamente o tempo de imobilidade no teste do nado forçado, o que indica correlação direta entre alterações neuroendócrinas e a manifestação de comportamentos tipo depressivo.⁵⁶

A exposição crônica de camundongos C57BL/6 à corticosterona induz simultaneamente resistência à insulina, ganho de peso e comportamento do tipo depressivo, evidenciado pelo aumento do tempo de imobilidade no teste de nado forçado. Esse modelo experimental reproduz, em roedores, as alterações metabólicas e comportamentais associadas ao estresse crônico em humanos, sendo útil para estudar os mecanismos que ligam depressão e obesidade.⁵⁷

CONCLUSÃO

A obesidade e a depressão compartilham vias fisiopatológicas que se retroalimentam, favorecendo o desenvolvimento e a manutenção de ambas as doenças. O conjunto de evidências aponta para a necessidade de abordagens integradas na prática clínica, contemplando não apenas o manejo dos sintomas metabólicos e afetivos, mas também a prevenção e o tratamento dos fatores de risco comuns. Além disso, a convergência entre achados em humanos e em modelos animais destaca o potencial translacional desses estudos, reforçando a importância de investigações futuras voltadas à identificação de alvos terapêuticos que atuem simultaneamente sobre os mecanismos compartilhados por obesidade e depressão.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 5th ed., text rev. Arlington: American Psychiatric Association Publishing; 2022. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
2. Weinberger AH, Gbedemah D, Martinez AM, Nash D, Galea S, Goodwin RD. Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: widening disparities in vulnerable groups. *Psychol Med.* 2018;48(8):1308-15. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002781>
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange Results Tool. Seattle: University of Washington; 2019. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
4. Viana MC, Andrade LH. Lifetime prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Braz J Psychiatry.* 2012;34(3):249-60. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.03.001>
5. Cheng AT, Chen TH, Chen CC, Jenkins R. Psychosocial and psychiatric risk factors for suicide: a case-control psychological autopsy study. *Br J Psychiatry.* 2000;177(4):360-5. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.4.360>
6. Khan MSH, Hegde V. Obesity and diabetes mediated chronic inflammation: a potential biomarker in Alzheimer's disease. *J Pers Med.* 2020;10(2):42. <https://doi.org/10.3390/jpm10020042>
7. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):540-60. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
8. Bromet EJ, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
9. Tamatam A, Khanum F, Bawa AS. Genetic biomarkers of depression. *Indian J Hum Genet.* 2012;18(1):20-33. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.96639>
10. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1552-62. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
11. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2015;23(1):1-21. <https://doi.org/10.1037/a0038550>
12. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-

- analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;49:206-15. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
13. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: a review. *Eur J Neurosci.* 2021;53(1):151-71. <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
 14. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1997;154(11):1497-503. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1497>
 15. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2005;4(2):141-94. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.03.003>
 16. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet No. 311. Geneva: WHO; 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
 17. World Health Organization. Obesity and overweight: fact sheet. Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 18. Ferreira APS, Szwarcwald CL, Damacena GN. Prevalência de obesidade e fatores associados em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22(Suppl 2):E190024. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190024>
 19. Ferreira APS, Szwarcwald CL, Damacena GN, de Souza-Júnior PRB. Aumento nas prevalências de obesidade entre 2013 e 2019 e fatores associados no Brasil. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2021;24:E210009. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210009.supl.2>
 20. James PT. Obesity: the worldwide epidemic. *Clin Dermatol.* 2004;22(4):276-80. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.01.010>
 21. Peña M, Bacallao J. Obesity and poverty. Washington (DC): Pan American Health Organization; 2000. p. 41-9. (Scientific publication no. 576).
 22. Dai H, Alsalhe TA, Chalghaf N, Riccò M, Bragazzi NL, Wu J. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990-2017. *PLoS Med.* 2020;17(7):e1003198. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003198>
 23. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke RB, Emberson J, Halsey J, et al. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
 24. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2985-3023. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
 25. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220-9. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>
 26. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Can J Psychiatry.* 2006;51(5):274-80. <https://doi.org/10.1177/070674370605100502>
 27. Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene- environment interactions. *Mol Psychiatry.* 2006;11(10):892-902.

- <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001873>
28. Lasserre AM, Glaus J, Vandeleur CL, Marques-Vidal P, Vaucher J, Bastardot F, et al. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(8):880-8. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.411>
 29. Friedman KE, Reichmann SK, Costanzo PR, Musante GJ. Body image partially mediates the relationship between obesity and psychological distress. *Obes Res*. 2002;10(1):33-41. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.5>
 30. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci*. 2013;7:177. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00177>
 31. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 14^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2021.
 32. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2005;4(2):141-94. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.03.003>
 33. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *AnnuRevPhysiol*.2005;67:259-84. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>
 34. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012;122(1):153-62. <https://doi.org/10.1172/JCI59660>
 35. Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:420-44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07098.x>
 36. Cook SC, Wellman CL. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J Neurobiol*. 2004;60(2):236-48. <https://doi.org/10.1002/neu.20025>
 37. Johnson SA, Fournier NM, Kalynchuk LE. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. *Behav Brain Res*. 2006;168(2):280-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.11.019>
 38. Hu J, Li X, Tang M, Wan M, Zhang S, Wu H, et al. Interaction between depressive state and high-fat diet and its impact on behavioral and body weight changes in male mice. *Sci Rep*. 2025;15: 12170. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96268-0>
 39. Bonilla-Jaime H, Retana-Márquez S, Vázquez-Palacios G, Velázquez-Moctezuma J. Corticosterone and testosterone levels after chronic stress in an animal model of depression. *Neuropsychobiology*. 2003;48(2):55-8. <https://doi.org/10.1159/000072877>
 40. Bielajew C, Konkle AT, Kentner AC, Baker SL, Stewart A, Hutchins AA, et al. Strain and gender specific effects in the forced swim test: effects of previous stress exposure. *Stress*. 2003;6(4):269-80. <https://doi.org/10.1080/10253890310001602829>
 41. Plagemann A, Harder T, Brunn M, Harder A, Roepke K, Wittrock-Staar M, et al. Hypothalamic insulin and leptin signaling in postnatally overfed rats. *Neuroreport*. 1999;10(12):2795-9.
 42. Rinaldi W, Ribeiro TAC, Marques AS, Tófolo LP, Gomes RM, Mendes FCV, et al. Effect of small litter size on the autonomic and metabolic responses of Wistar rats. *Rev Nutr*. 2012;25(3):321-30. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732012000300002>
 43. Habbout A, Li N, Rochette L, Vergely C. Postnatal overfeeding in rodents by litter size reduction induces major short- and long-term pathophysiological consequences. *J Nutr*. 2013;143(5):553-62. <https://doi.org/10.3945/jn.112.172825>
 44. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood. *Circulation*. 2005;111(15):1897-903. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000161797.67671.a7>

45. Daskalakis NP, Bagot RC, Parker KJ, Vinkers CH, de Kloet ER. The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1858-73. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.008>
46. Lehmann J, Feldon J. Long-term biobehavioral effects of maternal separation in the rat: consistent or confusing? *Rev Neurosci*. 2000;11(4):383-408. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2000.11.4.383>
47. Orso R, Creutzberg KC, Wearick-Silva LE, Viola TW, Tractenberg, Benetti F, et al. How early life stress impact maternal care: a systematic review of rodent studies. *Front Behav Neurosci*. 2019;13:197. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00197>
48. Boccia ML, Razzoli M, Vadlamudi SP, Trumbull W, Caleffie C, Pedersen CA. Repeated long separations from pups produce depression-like behavior in rat mothers. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(1):65-71. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.10.004>
49. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23(5):238-45. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(02\)02017-5](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(02)02017-5)
50. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The forced swim test for depression-like behavior in rodents. *Methods Mol Biol*. 2018;1916:75-80. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_5
51. Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(4-5):571-625. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009>
52. Deal AW, Seshie O, Lenzo A, Cooper N, Ozimek N, Woods LCS. High-fat diet negatively impacts both metabolic and behavioral health in outbred heterogeneous stock rats. *Physiol Genomics*. 2020;52(9):379-90. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00018.2020>
53. Lloyd KR, Reyes TM. Treading water: mixed effects of high fat diet on mouse behavior in the forced swim test. *Physiol Behav*. 2020;223:112965. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112965>
54. Joëls M, de Kloet ER, Sarabdjitsingh RA. The stressed brain of humans and rodents: cortical versus subcortical model systems. *Prog Brain Res*. 2018;223(2):e13066. <https://doi.org/10.1111/apha.13066>
55. Shoji H, Maeda Y, Miyakawa T. Chronic corticosterone exposure causes anxiety and depression-related behaviors with altered gut microbial and brain metabolomic profiles in adult male C57BL/6J mice. *Mol Brain*. 2024;17(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13041-024-01146-x>
56. Wang H, Zhang X, Wang H, Shao S, Zhu J, et al. Chronic corticosterone administration-induced mood disorders in laboratory rodents: features, mechanisms, and research perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):11245. <https://doi.org/10.3390/ijms252011245>
57. Van Donkelaar EL, Vaessen KR, Pawluski JL, Sierksma AS, Blokland A, Cañete R, et al. Long-term corticosterone exposure decreases insulin sensitivity and induces depressive-like behaviour in the C57BL/6NCrl mouse. *PLoS One*. 2014;9(10):e106960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106960>

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.