

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

A conexão obesidade–depressão: evidências experimentais com potencial translacional para a prática clínica

Felipe Yoshio Tabushi, Gustavo Rassier Isolan, João Paulo Kazmierczak de Camargo, Thiago Vinicius Deboni Daudt, Pedro Luís Peniche de Oliveira, Fernanda Guzzo Righetto, Laís Soares Rodrigues, Rodrigo Schuh, Osvaldo Malafaia, Stephanie Rubianne Silva Carvalhal, Fernando Issamu Tabushi

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.14996>

Submetido em: 2026-01-30

Postado em: 2026-02-03 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

A CONEXÃO OBESIDADE–DEPRESSÃO: EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS COM POTENCIAL TRANSLACIONAL PARA A PRÁTICA CLÍNICA

THE OBESITY-DEPRESSION CONNECTION: EXPERIMENTAL EVIDENCE WITH TRANSLATIONAL POTENTIAL FOR CLINICAL PRACTICE

Felipe Yoshio Tabushi¹, Stephanie Rubianne Silva Carvalhal³, Osvaldo Malafaia¹, Rodrigo Schuh³, Laís Soares Rodrigues³, Fernanda Guzzo Righetto¹, Pedro Luís Peniche de Oliveira¹, Thiago Vinicius Deboni Daudt¹, João Paulo Kazmierczak de Camargo³, Gustavo Rassier Isolan², Fernando Issamu Tabushi¹

Afiliação dos autores: ¹Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; ²Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; ³Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

ORCID

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

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

Osvaldo Malafaia - <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>

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

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

Fernanda Guzzo Righetto - <https://orcid.org/0009-0009-5162-2612>

Pedro Luís Peniche de Oliveira - <https://orcid.org/0009-0001-7556-1828>

Thiago Vinicius Deboni Daudt - <https://orcid.org/0009-0009-2849-9687>

João Paulo Kazmierczak de Camargo - <https://orcid.org/0000-0003-0420-6439>

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

Fernando Issamu Tabushi - <https://orcid.org/0000-0002-3150-2164>

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

Declaração de Disponibilidade de Dados

Os dados brutos gerados e analisados durante este estudo, incluindo parâmetros biométricos, comportamentais e bioquímicos, não foram depositados em repositórios públicos; e todas as figuras e análises estatísticas necessárias para a compreensão dos resultados estão incluídas no manuscrito. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFPR (protocolo nº 1513/2022).

Imagem



Teste de nado forçado

Mensagem Central

O transtorno depressivo maior, ou depressão, é classificado como um dos principais transtornos de humor e apresenta elevada prevalência global. Frequentemente estão presentes sintomas associados, como fadiga, prejuízos cognitivos, sentimentos de desvalia ou culpa excessiva, além de alterações do sono, do apetite e do peso corporal.

Ao contrário das oscilações emocionais próprias da vida diária, seus efeitos são amplos e repercutem de modo expressivo sobre a vida social, familiar e comunitária do indivíduo, além de prejudicarem o desempenho acadêmico e profissional

Perspectiva

Investigar a obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de alterações comportamentais associadas à depressão por meio de avaliação comportamental e análise hormonal em modelo experimental com ratos, é tópico importante para poder expandir o conhecimento e as bases da depressão em seres humanos.

Contribuição dos autores

Felipe Yoshio Tabushi – Conceituação, Investigação

Gustavo Rassier Isolan – Metodologia, Investigação

Stephanie Rubianne Silva Carvalhal - Análise formal, Investigação

Fernando Issamu Tabushi – Supervisão, Redação (revisão e edição)

Oswaldo Malafaia – Supervisão, Redação (revisão e edição)

Rodrigo Schuh – Metodologia, Investigação

Laís Soares Rodrigues - Análise formal, Investigação

Fernanda Guzzo Righetto - Investigação

Pedro Luís Peniche de Oliveira – Metodologia, Investigação

Thiago Vinicius Deboni Daudt - Análise formal

João Paulo Kazmierczak de Camargo - Análise formal, Investigação

RESUMO - Introdução: 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. **Objetivo:** Investigar a obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de alterações comportamentais associadas à depressão, por meio de avaliação comportamental e análise hormonal em modelo experimental com ratos. **Método:** Após o nascimento, as ninhadas foram organizadas aleatoriamente e ajustadas para conter 19 filhotes por fêmea, priorizando os machos. Durante essa fase foram aplicados protocolos de separação materna para induzir depressão e de redução de ninhada para induzir obesidade. Aos 220 dias de vida, os animais foram submetidos aos testes de nado forçado modificado e de preferência por sacarose. Ao término dos experimentos, realizou-se a eutanásia e a coleta

de amostras de sangue para análise de corticosterona. **Resultado:** Os animais do grupo depressivo apresentaram maior tempo de imobilidade no teste de Nado Forçado Modificado ($p \leq 0,05$), caracterizando comportamento compatível com fenótipo depressivo, enquanto o grupo obeso não diferiu do controle. No teste de Preferência à Sacarose e na avaliação dos consumos de água e sacarose não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos. A análise hormonal revelou níveis plasmáticos de corticosterona significativamente elevados no grupo depressivo em relação aos grupos controle e obeso, que não diferiram entre si. **Conclusão:** No modelo experimental utilizado, a obesidade não se caracterizou como fator de risco para depressão, uma vez que os níveis de corticosterona e o desempenho nos testes comportamentais permaneceram semelhantes aos observados no grupo controle. Em contraste, o estresse precoce induzido pela separação materna produziu alterações comportamentais e hormonais significativas, evidenciando seu importante papel na indução do fenótipo depressivo. Esses achados reforçam a complexidade da interação entre obesidade e depressão e sugerem que outros fatores moduladores podem influenciar essa relação.

PALAVRAS-CHAVE – Depressão. Obesidade. Corticosterona.

ABSTRACT - Introduction: Obesity, in addition to its metabolic repercussions, has been associated with an increased risk of depression. Investigating this relationship in experimental models is essential to elucidate the underlying mechanisms and to inform preventive and therapeutic strategies. **Objective:** To investigate obesity as a risk factor for the development of behavioral changes associated with depression through behavioral assessment and hormonal analysis in an experimental rat model. **Method:** Immediately after birth, litters were randomly organized and standardized to 10 pups per dam, prioritizing males. During this period, maternal separation protocols were applied to induce depressive-like states, while litter size reduction was employed to induce obesity. At 220 days of age, animals underwent the Modified Forced Swim test and the Sucrose Preference test. At the end of the experiment euthanasia was performed and blood samples were collected for plasma corticosterone analysis. **Result:** Animals in the depressive group exhibited significantly longer immobility times in the Modified Forced Swim test ($p \leq 0.05$), indicating a depressive-like behavioral phenotype, whereas the obese group did not differ from the control group. No statistically significant differences among groups were observed in the Sucrose Preference test or in water and sucrose intake. Hormonal analysis revealed significantly elevated plasma corticosterone levels in the depressive group compared with the control and obese groups, which did not differ from each other. **Conclusion:** In the experimental model used, obesity was not characterized as a risk factor for depression, since corticosterone levels and performance on behavioral tests remained similar to those observed in the control group. In contrast, early stress induced by maternal separation produced significant behavioral and hormonal changes, highlighting its important role in inducing the depressive phenotype. These findings reinforce the complexity of the interaction between obesity and depression and suggest that other modulating factors may influence this relationship.

KEYWORDS – Depression. Obesity. Corticosterone.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior, ou depressão, é classificado como um dos principais transtornos de humor e apresenta elevada prevalência global. Frequentemente estão

presentes sintomas associados, como fadiga, prejuízos cognitivos (especialmente na concentração), sentimentos de desvalia ou culpa excessiva, além de alterações do sono, do apetite e do peso corporal.¹

Ao contrário das oscilações emocionais próprias da vida diária, seus efeitos são amplos e repercutem de modo expressivo sobre a vida social, familiar e comunitária do indivíduo, além de prejudicarem o desempenho acadêmico e profissional.²

Calcula-se que mais de 3/4 dos indivíduos com transtornos mentais, incluindo aqueles com condições neurológicas ou relacionadas ao uso de substâncias, não recebem atendimento adequado em saúde mental, realidade particularmente marcada em países de baixa e média renda.² Estima-se que cerca de 4% da população mundial apresente depressão, o que corresponde a aproximadamente 332 milhões de pessoas. Entre os adultos, a prevalência atinge 5,7%, sendo 4,6% nos homens e 6,9% nas mulheres. Nos indivíduos com 70 anos ou mais, a taxa sobe para 5,9%.³

No Brasil, observa-se crescimento na prevalência da depressão nos últimos anos. Estimativas do *Global Health Data Exchange* apontam que aproximadamente 3,8% da população mundial e 4,3% da brasileira são afetadas pela doença.⁴ Complementarmente, o estudo *São Paulo Megacity*, conduzido entre 2005 e 2007, revelou que 16,9% dos participantes já haviam vivenciado pelo menos 1 episódio depressivo ao longo da vida, enquanto 9,4% relataram ocorrência nos 12 meses anteriores.⁵

Além dos transtornos mentais, como a depressão, outras condições crônicas não transmissíveis também representam desafios crescentes à saúde pública no Brasil. Entre elas, destaca-se a obesidade, que afeta de forma significativa a qualidade de vida e aumenta o risco de diversas doenças metabólicas e cardiovasculares. No país, metade da população adulta apresenta excesso de peso, sendo que 16,8% dos homens e 24,4% das mulheres são classificados como obesos.⁶ Esses números têm se elevado ao longo do tempo. Entre 2013 e 2019, a prevalência de obesidade aumentou de 20,8% para 25,9%, sobretudo na faixa etária de 40-59 anos.⁷ Tal cenário confirma estimativas da Carga Global de Doenças, que apontam o índice de massa corporal elevado como fator associado a 13% de todas as mortes no Brasil.⁸

A depressão e a obesidade configuram-se como condições cada vez mais prevalentes na população e que mantêm relação de caráter bidirecional. Evidências indicam que os sintomas depressivos estão significativamente associados ao aumento do risco de obesidade, o qual, por sua vez, eleva a probabilidade de desenvolvimento da depressão.⁹ Estima-se que indivíduos com obesidade extrema apresentem risco até 5 vezes maior de vivenciar episódio depressivo maior no último ano em comparação àqueles com peso normal.¹⁰

Entre os mecanismos fisiopatológicos propostos para explicar essa associação destacam-se a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal,¹¹ a presença de processos inflamatórios, o estresse oxidativo e alterações endócrinas.¹² Nesse sentido, a crescente evidência científica aponta que a obesidade, além de constituir problema de saúde pública global, deve ser considerada importante fator de risco para transtornos do humor, em especial a depressão.¹³

A inflamação sistêmica gerada pela obesidade pode cruzar a barreira hematoencefálica, desencadeando neuroinflamação, disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal e comprometimentos na neuroplasticidade, mecanismos que são centrais na fisiopatologia da depressão.¹⁴

Estudos em modelos animais têm demonstrado que dietas hiperenergéticas induzem comportamentos análogos aos de depressão (por exemplo, imobilidade em testes comportamentais), acompanhados de alterações hormonais.¹⁵

Além disso, este modelo experimental permite a análise integrada entre alterações comportamentais e perfil hormonal, oferecendo abordagem translacional robusta para compreender a relação de causa e efeito entre obesidade e depressão, o que contribui para embasar estratégias preventivas e terapêuticas futuras.

Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de alterações comportamentais associadas à depressão, por meio da avaliação comportamental e da análise hormonal em modelo experimental em ratos.

MÉTODOS

Estudo experimental em modelo animal, aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), sob o número 1513/2022.

Procedimentos metodológicos

A amostra

Foram empregados ratos da linhagem Wistar, *Rattus norvegicus*, var. *Albinus*. Os exemplares permaneceram no Biotério do Setor de Ciências Biológicas da UFPR, sob condições controladas de temperatura, umidade e ciclo de luz. As gaiolas, revestidas com maravalha, eram higienizadas 2 vezes por semana. Foram mantidos 4 por gaiola, totalizando 50 animais (15 machos e 35 fêmeas) os quais tiveram livre acesso à alimentação, ração comercial e água filtrada.

Logo após o nascimento, as ninhadas foram aleatoriamente organizadas e ajustadas para conter 10 filhotes por fêmea, priorizando-se os machos. Durante essa fase, aplicaram-se os protocolos de separação materna para induzir à depressão e a redução de ninhada para provocar obesidade. Aos 220 dias de vida, eles passaram por avaliações comportamentais, utilizando-se os testes de nado forçado e de preferência por sacarose. Ao término dos experimentos, procedeu-se à eutanásia e à coleta de amostras de sangue para análise de corticosterona.

Protocolo de acasalamento

Após período de ambientação (10 dias), no qual machos e fêmeas foram mantidos em ambientes separados, deu-se início à fase de ciclagem, com duração de 1 semana. Durante esse estágio, procedeu-se à troca da maravalha entre as gaiolas dos machos e das fêmeas, de modo a expor as fêmeas aos feromônios masculinos presentes na maravalha, promovendo a indução do estro por meio do efeito Whitten.

Concluída a fase de ciclagem, os animais foram agrupados na proporção de 1 macho para cada fêmea, permanecendo juntos por 7 dias. Após esse período, os machos foram retirados, e as fêmeas passaram a ser monitoradas diariamente para detecção de possíveis sinais de prenhez, como discreto aumento abdominal e comportamento mais tranquilo.

No momento do nascimento, as ninhadas foram randomizadas e padronizadas para conter 10 filhotes por progenitora, priorizando-se a seleção de machos. A única exceção ocorreu no grupo destinado ao modelo de obesidade por redução de ninhada, no qual o número de filhotes foi limitado a apenas 3 por mãe.

Os animais foram divididos em 3 grupos (Figura 1): 1) grupo controle, constituído por 15 machos que não receberam intervenção; 2) grupo depressivo, constituído por 15 machos que foram submetidos ao protocolo de afastamento materno; 3) grupo obeso, composto de 15 machos submetidos apenas ao protocolo de redução de ninhada, que induz

obesidade pela maior disponibilidade de leite.

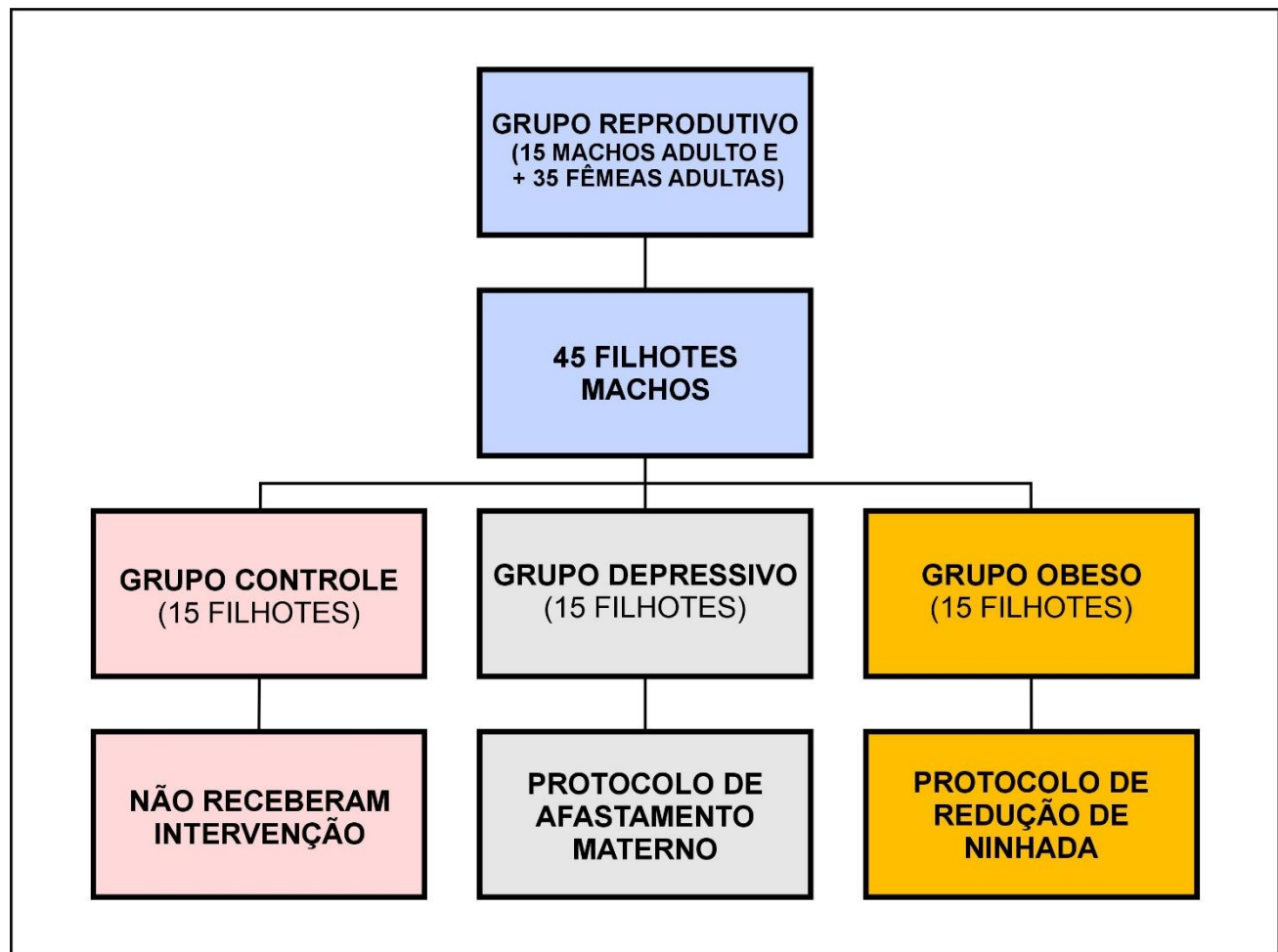


FIGURA 1 - Fluxograma da distribuição dos filhotes nos respectivos grupos.

Modelo de indução à depressão por afastamento materno

Durante este período, foram realizados os procedimentos de afastamento materno para a indução à depressão.

Do 2^o. ao 21^o. dia pós-natal, os filhotes foram submetidos à separação materna diária com duração de 180 min (16-19 h), correspondente ao final do ciclo claro-escuro. Inicialmente, as mães foram retiradas da gaiola de origem e transferidas para outra contendo maravalha limpa padrão, sendo em seguida realocadas em sala distinta da colônia.

Posteriormente, toda a ninhada foi também transferida para uma segunda gaiola, igualmente com maravalha limpa, e colocada em sala separada, a fim de impedir a comunicação por vocalizações ultrassônicas entre mãe e filhotes. Ao término do período de separação, os filhotes eram devolvidos à gaiola de origem, seguidos pela mãe. O grupo controle permaneceu sem manipulação durante todo o experimento, exceto pelas intervenções rotineiras de limpeza e troca de alojamento.¹⁶

Modelo experimental de indução à obesidade por redução de ninhada.

Para esta etapa do estudo, foram utilizados protocolos padronizados de acasalamento. Após o nascimento, no 3^o. dia, cada fêmea foi submetida à alocação aleatória com 3 filhotes machos, caracterizando a redução da ninhada e a formação do grupo experimental de obesidade. Estes filhotes permaneceram com suas mães até o desmame

aos 21 dias. Após o desmame, eles foram separados em seus respectivos grupos experimentais, alocados em caixas com até 4 animais e alimentados com dieta padrão, até a realização dos testes comportamentais.¹⁷

O modelo de redução de ninhada é amplamente utilizado para estudar a reprogramação metabólica mediada por mecanismos epigenéticos. Esse protocolo reproduz condições de superalimentação no início da vida, favorecendo o desenvolvimento de um fenótipo metabólico associado à maior suscetibilidade à obesidade na fase adulta.¹⁸

O grupo controle permaneceu com a ninhada completa, sem qualquer intervenção. Todos os filhotes foram identificados individualmente para possibilitar o acompanhamento ao longo do estudo (Figura 2A).

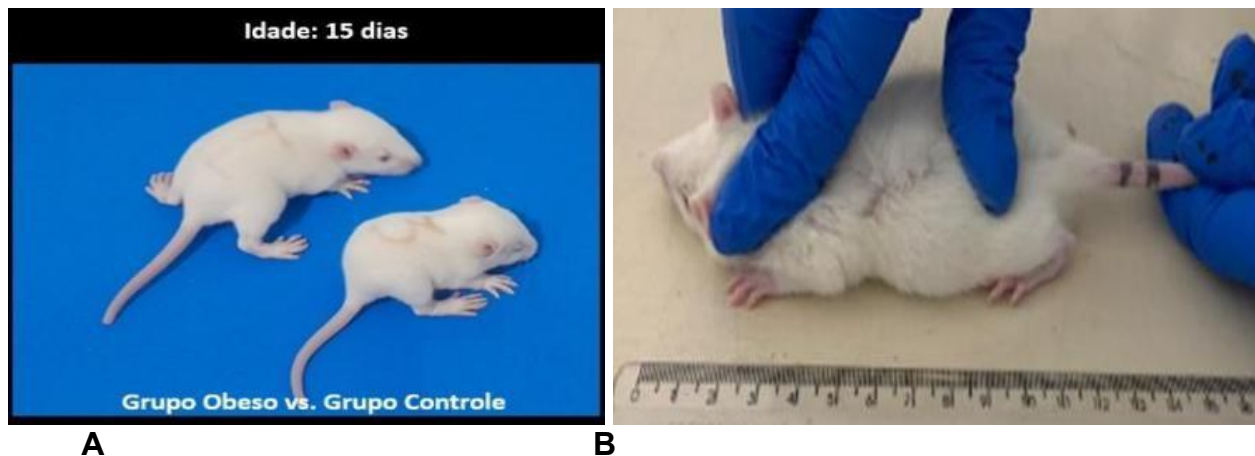


FIGURA 2 – A) Identificação dos ratos obeso e controle; B) mensuração do comprimento nasoanal

Os animais excedentes foram eutanasiados de forma ética, visando à obtenção de material biológico destinado à outra investigação. Durante o período experimental, os filhotes de ambos os grupos foram avaliados periodicamente quanto ao peso corporal e ao comprimento nasoanal, até a confirmação do fenótipo de obesidade (Figura 2B).

A cada 30 dias foi realizado o cálculo do índice de Lee (Figura 3) e após a morte foi retirada a gordura retroperitoneal para pesagem.

$$\text{Lee Index} = \frac{\sqrt[3]{\text{Weight}}}{\text{NAL}} \times 1000$$

Fonte: Tabushi et al. em 2016¹⁹

FIGURA 3 - Fórmula índice de Lee

Avaliação do comportamento depressivo

Aos 220 dias, foram realizadas às avaliações comportamentais e cognitivas através dos testes de nado forçado e preferência à sacarose.

Teste de preferência à sacarose.

Os animais foram mantidos em gaiolas individuais e submetidos a 3 fases experimentais. Na fase de adaptação os animais permaneciam por 24 h com 2 garrafas de 500 ml, ambas contendo apenas água, permitindo que se familiarizassem com a

possibilidade de escolha entre 2 fontes de hidratação. Na fase seguinte, passaram por período de privação hídrica de 24 h. Na terceira etapa, denominada Teste de Preferência por Sacarose, os animais continuaram em alojamento individual e tiveram acesso livre, durante 24 h a 2 garrafas previamente pesadas: uma contendo 500 ml de solução de sacarose a 1% e outra com 500 ml de água.

Após esse período, ambas as garrafas foram novamente pesadas para quantificação do consumo de cada líquido. A preferência por sacarose foi expressa em percentual, calculada através de fórmula específica (Figura 4).

$$P_s = \frac{S}{S + A} \times 100$$

Fonte: Antoniuk et al. em 2019²⁰

FIGURA 4 - Fórmula para cálculo de preferência por sacarose onde S = consumo de sacarose e A = consumo de água pura

Teste do nado forçado.

Esse teste foi conduzido em 2 fases: sessão de treinamento e sessão de teste. Ambas ocorreram em sala de experimentação com iluminação reduzida, sendo precedidas por período de adaptação de 60 min ao ambiente.

Na fase de treinamento, cada animal foi colocado individualmente em 1 cilindro de vidro preenchido com água a 24 ± 1 °C. O recipiente possuía 150 cm de altura e aproximadamente 30 cm de diâmetro, dimensões que impediam tanto o apoio no fundo quanto a fuga. Os animais permaneceram nesse compartimento por 15 min, com registro em vídeo de todo o procedimento. Após esse período, foram retirados, secos com toalhas absorventes e devolvidos às suas caixas de origem. O mesmo protocolo foi repetido para todos os animais.

Decorridas 24 h, realizou-se a fase de teste, seguindo condições experimentais semelhantes. Os animais foram novamente expostos ao mesmo cilindro, agora com água mantida a 25 ± 1 °C, permanecendo por 5 min. Esta sessão também foi registrada por filmagem, e, ao término, foram retirados, secos e devolvidos às suas caixas.

Para a análise comportamental, as gravações foram analisadas posteriormente com o auxílio do software X-Plo-Rat²¹ e os comportamentos observados durante a sessão de teste foram classificados em 3 categorias: 1) imobilidade: ausência de atividade motora, exceto os movimentos mínimos necessários para manter a cabeça acima da superfície; 2) escalada: movimentos vigorosos direcionados às paredes do cilindro, caracterizando tentativas de escape; 3) nado: todo deslocamento ativo no interior do cilindro que não se enquadrava nas categorias anteriores.

Os parâmetros avaliados incluíram a duração e a frequência de ocorrência de cada padrão comportamental.



FIGURA 5 - Teste de nado forçado

Morte dos animais e avaliação dos níveis de corticosterona

Ao final dos testes comportamentais, os animais foram eutanasiados e amostras de sangue foram coletadas. A eutanásia foi realizada por decapitação, conforme as normas estabelecidas pela Comissão de Ética em Uso de Animais, e o sangue foi coletado logo em seguida em tubo heparinizado para análise de corticosterona.

As amostras de plasma, coletadas na eutanásia e armazenadas em freezer a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram submetidas à mensuração da concentração plasmática de corticosterona (ELISA) e utilizadas para mensuração de corticosterona por meio de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) da marca Elabscience, seguindo as recomendações do fabricante.

Análise estatística

Foi realizado teste de distribuição da amostra por meio dos testes de Shapiro- Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Para dados paramétricos foi realizado análise de variância (one – way ANOVA) ou teste de Kruskal-Wallis para dados não – paramétricos com pós-teste de Dunn. Nos testes de nado forçado e de preferência à sacarose os dados foram avaliados quanto ao padrão de normalidade (teste D'Agostino & Pearson). Os dados foram considerados paramétricos e analisados através da ANOVA de 1 via seguida pelo teste de Bonferroni. As diferenças encontradas foram consideradas estatisticamente significativas para $p\leq 0,05$. Para avaliação da corticosterona foi realizado teste de distribuição da amostra por meio dos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov e para dados paramétricos análise de variância (one – way ANOVA) ou teste de Kruskal-Wallis para dados não – paramétricos com pós-teste de Dunn.

RESULTADO

Cálculo do índice de Lee

Na análise do índice de Lee, através dos métodos ANOVA de 2 vias com medidas repetidas seguidas pelo pós-teste de Bonferroni, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos obeso e controle somente no período de 30 dias, não havendo distinções relevantes nos demais tempos avaliados até 240 dias (Figura 6A).

Comparação da proporção do peso da gordura retroperitoneal em relação ao peso corporal entre o grupo obeso e seu controle.

A avaliação da gordura retroperitoneal demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com maior proporção em relação ao peso corporal nos animais obesos (* $p \leq 0,05$, Figura 6B). Esse resultado reforça a eficácia do modelo de redução de ninhada na indução experimental de obesidade em ratos.

Teste do nado forçado

Ao submeter os grupos estudados ao teste de nado forçado modificado observou-se que os animais do grupo depressivo permaneceram mais tempo imóveis quando comparados aos demais grupos (* $p \leq 0,05$). Esse comportamento de imobilidade é comportamento do tipo depressivo representado neste teste, enquanto que o grupo obeso não apresentou o mesmo tipo de comportamento, assemelhando-se mais ao controle (Figura 6C).

Consumo médio de água e sacarose

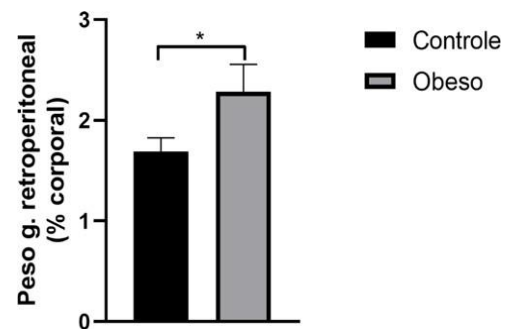
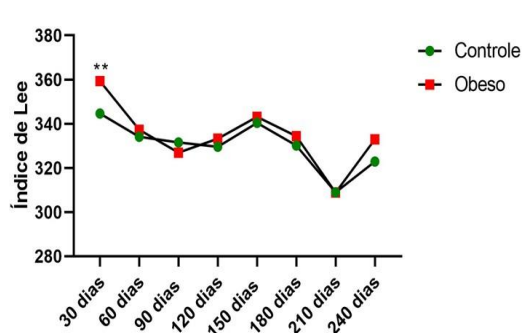
Comparando-se animais dos grupos controle, obeso e depressivo não se observaram diferenças estatísticas significativas para os consumos de água ou sacarose (Figura 6D).

Teste de preferência à sacarose

Ao avaliar os grupos controle, obeso e depressivo em relação ao teste de preferência à sacarose, não se observou diferença estatística entre os 3 grupos estudados (Figura 6E).

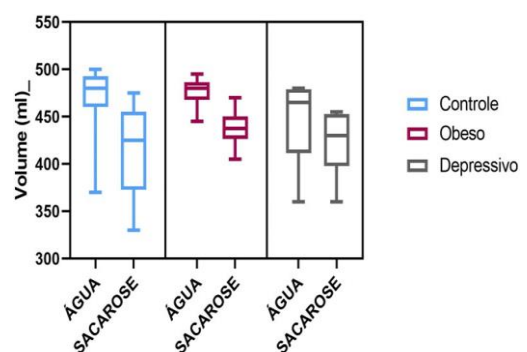
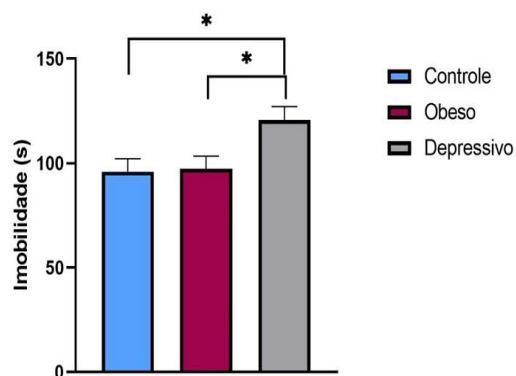
Comparação dos níveis plasmáticos de corticosterona entre os grupos

Ao se avaliar os níveis plasmáticos de corticosterona entre os grupos estudados observou-se que os animais do grupo depressivo apresentaram elevados níveis plasmáticos de corticosterona em comparação aos grupos controle e obeso. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos controle e obeso (Figura 6F).



A

B



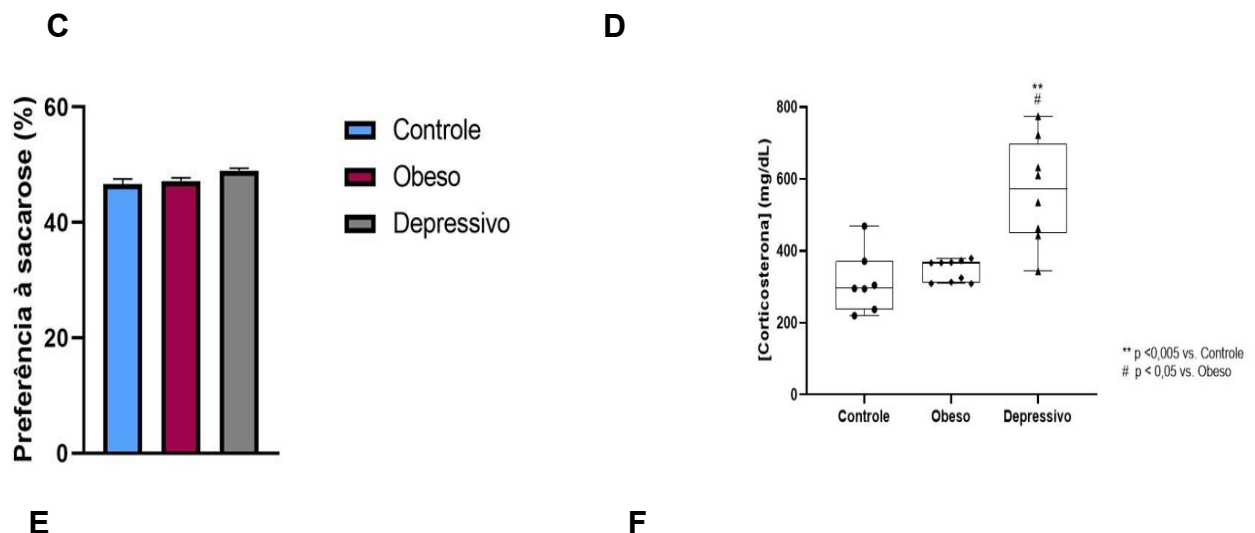


FIGURA 6 – A) Comparação do índice de Lee entre o grupo obeso e seu grupo controle; B) proporção do peso da gordura retroperitoneal em relação ao peso corporal entre o grupo obeso e seu controle; C) teste do nado forçado modificado com tempo em segundos; D) consumo médio de água e sacarose em mililitros; E) preferência à sacarose (%; F) níveis de corticosteroides dos grupos estudados

DISCUSSÃO

Modelo de indução à obesidade por redução de ninhada

A redução do tamanho da ninhada é estratégia experimental amplamente utilizada para provocar sobrealimentação neonatal e induzir fenótipo de obesidade em roedores: ao reduzir o número de filhotes por fêmea, reduzindo para 3 a 4 filhotes, durante o período de lactação, aumenta a disponibilidade de leite por animal e promove ganho ponderal acelerado que persiste até a vida adulta. Estudos clássicos demonstraram efeitos duradouros sobre massa adiposa e número de adipócitos após este tipo de intervenção neonatal, bem como aumento da insulinemia, ingestão alimentar e riscos metabólicos em adultos submetidos à superalimentação pós-natal por redução de ninhada. Revisões e análises recentes descrevem os mecanismos propostos — incluindo programação hipotalâmica, alterações no eixo leptina/insulina e mudanças no microbioma intestinal — e consolidam a redução de ninhada como modelo reprodutível para estudar consequências metabólicas e comportamentais da sobrenutrição precoce.¹⁷

No presente estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no ganho de peso corporal total nem no índice de Lee entre os animais do grupo controle e aqueles submetidos à indução de obesidade. Contudo, a análise da gordura retroperitoneal revelou aumento significativo proporcional ao peso corporal nos obesos, evidenciando maior acúmulo de tecido adiposo visceral. Esse achado corrobora a sensibilidade da gordura retroperitoneal como marcador de adiposidade e reforça a eficácia do modelo de redução de ninhada na indução experimental de obesidade em ratos, mesmo na ausência de alterações detectáveis em parâmetros antropométricos globais.

Modelo de indução à depressão por afastamento materno

O modelo de afastamento materno é amplamente reconhecido na literatura como ferramenta experimental para a indução de depressão. Estudos demonstram que a separação repetida da mãe em relação à sua prole, durante o período perinatal e a fase de

lactação, provoca disfunção no eixo hipotálamo–pituitária–adrenal (HPA), resultando em liberação crônica e exacerbada de glicocorticoides.²² Em humanos, esse processo se reflete no aumento dos níveis plasmáticos de cortisol, enquanto em roedores o hormônio predominante é a corticosterona. Com o tempo, esse desequilíbrio endócrino favorece a instalação de estresse e aumenta a vulnerabilidade ao desenvolvimento de comportamentos depressivos.

Teste de preferência à sacarose

A anedonia é descrita como diminuição da capacidade de experimentar atividades gratificantes e prazerosas, sintoma central do transtorno depressivo maior. O teste de preferência por sacarose é teste comportamental amplamente utilizado e confiável para avaliar a anedonia em roedores, com base no paradigma de escolha de 2 garrafas. Porém existe variabilidade muito grande de protocolos com relação a este mesmo teste. Um dos fatores frequentemente apontados como determinante para que o teste de preferência à sacarose apresente ou não diferenças entre grupos é a concentração da solução de sacarose utilizada.

Em revisão sistemática recente, observou-se que a maioria dos estudos com roedores utiliza concentrações de 1% de sacarose, seguidas por 2%. Concentrações acima de 2% são menos comuns, e pode haver efeito de “teto” (*ceiling effect*) com soluções muito doces, onde mesmo animais com comportamento deprimido ainda demonstram alta preferência pela solução adocicada.²³

Além disso, estudos que testaram múltiplas concentrações demonstraram que a curva de preferência por sacarose em roedores frequentemente segue padrão em “U invertido”, preferindo concentrações intermediárias ou moderadas, mas com saturação ou até leve queda de preferência em concentrações muito altas. Por exemplo, em protocolos com concentrações crescentes mostram-se claras diferenças de aceitação e preferência já em concentrações inferiores, com os animais diferenciando bem entre água e sacarose em faixas relativamente baixas.²⁴

Outro aspecto importante é que estudos sugerem que se use concentração mínima, mas suficiente, para que os animais mostrem preferência clara em condições basais, antes de qualquer manipulação experimental. Se a concentração for muito baixa, o estímulo pode não gerar diferença perceptível entre solução e água; se for muito alta, pode mascarar déficits, pois mesmo animais “anedônicos” continuarão consumindo ou preferindo quando o sabor for forte demais. Outros autores destacam que em modelos de estresse crônico, reduções na preferência por sacarose são mais observadas com concentrações diluídas do que concentradas de sacarose, ricas em calorias.²⁵

Considerando a ampla variabilidade de protocolos descritos na literatura para o teste de preferência à sacarose, bem como a frequente ausência de resultados consistentes, torna-se evidente a necessidade de padronização metodológica. A uniformização dos protocolos é essencial para garantir maior reprodutibilidade, comparabilidade entre estudos e confiabilidade na interpretação dos achados relacionados à avaliação de anedonia em modelos animais.

Teste do nado forçado

O teste de nado forçado introduzido por Porsolt, Le Pichon e Jalfre,²⁶ consolidou-se como uma das ferramentas experimentais mais empregadas na triagem de potenciais fármacos antidepressivos em roedores, além de ser amplamente utilizado na investigação de estados comportamentais análogos à depressão. Apesar de sua difusão, diferentes autores têm apontado limitações quanto à sua validade conceitual e preditiva. Argumenta-se que o teste de nado forçado não avalia diretamente sintomas depressivos, mas sim

padrões de enfrentamento diante de situação inescapável. Nesse contexto, considera-se que os antidepressivos tendem a favorecer respostas ativas, enquanto condições associadas a estados afetivos negativos estariam relacionadas ao predomínio de respostas passivas. Contudo, tais interpretações não implicam que apenas agentes antidepressivos sejam capazes de intensificar o enfrentamento ativo, tampouco que a expressão de respostas passivas corresponda necessariamente a quadro depressivo. A atratividade do teste de nado forçado decorre de sua simplicidade metodológica, mas a interpretação dos dados depende essencialmente da compreensão da relação entre os comportamentos observados e outros domínios comportamentais dos roedores.^{20,27}

No presente experimento, foi aplicado o teste de nado forçado modificado, e verificou-se que os animais do grupo depressivo exibiram maior tempo de imobilidade em comparação aos demais grupos, o que é classicamente interpretado como manifestação comportamental análoga a estado depressivo. Em contraste, os animais do grupo obeso não apresentaram esse padrão, exibindo desempenho semelhante ao observado no grupo controle.²⁸

Dosagem plasmática de corticosterona

A corticosterona é o principal glicocorticoide em roedores, equivalente ao cortisol nos humanos, e está intimamente envolvida na resposta ao estresse via eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Disfunções neste eixo, e especialmente elevações persistentes ou mau reguladas de corticosterona, são consideradas fator-chave na fisiopatologia da depressão. Em modelos animais, a administração exógena de corticosterona, ou métodos que aumentam sua secreção, são usados para induzir sintomas similares aos da depressão humana, como desespero, anedonia, alterações no sono, prejuízo de plasticidade neuronal. Vários estudos investigaram se os níveis de corticosterona, ou a resposta ao estresse que ele mede, podem prever a severidade ou a persistência dos sintomas depressivos comportamentais.^{21,29}

No presente estudo, a análise dos níveis plasmáticos de corticosterona revelou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e obeso. Entretanto, os animais pertencentes ao grupo depressivo apresentaram concentrações de corticosterona consideravelmente mais elevadas quando comparados aos demais grupos experimentais. Esse achado reforça a associação entre o estado depressivo e a ativação exacerbada do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, sugerindo que a condição depressiva exerce maior impacto na regulação hormonal do estresse do que a obesidade isoladamente.

Perspectivas

Embora os resultados do presente estudo não permitam confirmar a hipótese de que a obesidade induzida por redução de ninhada constitui fator de risco para a depressão, torna-se evidente a necessidade de investigações adicionais. Estudos futuros utilizando diferentes modelos experimentais de indução da obesidade são fundamentais para esclarecer essa possível relação e ampliar a compreensão dos mecanismos envolvidos.

Investigações adicionais são necessárias para elucidar os mecanismos que podem mediar a relação entre obesidade e depressão. Estudos futuros poderiam abordar fatores metabólicos e inflamatórios, bem como avaliar períodos mais prolongados de exposição à condição obesa. Além disso, a análise de marcadores inflamatórios e neuroendócrinos poderá oferecer maior compreensão sobre os possíveis caminhos fisiopatológicos que conectam a obesidade a estados depressivos.

CONCLUSÃO

No modelo experimental utilizado, a obesidade não se caracterizou como fator de risco

para depressão, uma vez que os níveis de corticosterona e o desempenho nos testes comportamentais permaneceram semelhantes aos observados no grupo controle. Em contraste, o estresse precoce induzido pela separação materna produziu alterações comportamentais e hormonais significativas, evidenciando seu importante papel na indução do fenótipo depressivo. Esses achados contribuem para o entendimento crítico da relação obesidade–depressão e indicam que a interação entre esses fenômenos é complexa, possivelmente modulada por variáveis adicionais não representadas neste modelo. Tais resultados reforçam a necessidade de investigações futuras que explorem diferentes intensidades de obesidade, janelas de desenvolvimento e mecanismos neurobiológicos específicos, com vistas ao aprimoramento da translação para a prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
2. World Health Organization. Mental Health Gap Action Programme: scaling up care for mental, neurological, and substance use disorders. Geneva: World Health Organization; 2008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310851/>
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). 2021 Global Burden of Disease (GBD) [online database]. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2024. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. 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>
8. Machado IE, Parajára M do C, Guedes LFF, Meireles AL, de Menezes MC, Felisbino-Mendes MS, et al. Open-access Burden of non-communicable diseases attributable to dietary risks in Brazil, 1990-2019: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Rev. Soc. Bras. Med*. 2022;55(Suppl 1):e0282. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0282-2021>
9. 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>
10. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2003;158(12):1139–47. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg275>
11. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):330-7. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00608-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00608-5)
12. Hryhorczuk C, Shanley LJ, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Neuroendocrine Science*. 2013;7:1-14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00177>
13. Jakela M, Laakasuo M. Obesity as a causal risk factor for depression: Systematic review and meta-analysis of Mendelian Randomization studies and implications for population mental health. *Journal of Psychiatric Research*. 2023;86-92. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.034>
14. Alberti A, Coelho DRA, Vieira WF, Iser BM, Lampert RMF, Traebert E, et al. Factors associated with the development of depression and the influence of obesity on depressive disorders: a narrative review. *Biomedicines*. 2024;12(9):1994. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12091994>
15. Aslani S, Vieira N, Marques F, Costa PS, Sousa N, Palha JA. The effect of high-fat diet on rat's mood, feeding behavior and response to stress. *Transl Psychiatry*. 2015;5(11):e684. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.178>
16. 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>
17. 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>
 18. 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>
 19. Tabushi FT, Scomparin RC, Machado RS, Oliveira BC, Silva-Filho VJ, Coelho FF, et al. Vertical gastrectomy in overweight and non-overweight rats. *Acta Cir Bras*. 2016;31(10):689-96. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020160100000008>
 20. Antoniuk S, Bijata M, Ponimaskin E, Włodarczyk J. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: meta-analysis of model reliability. *Neurosc Biobehav Rev*. 2019;99:101–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.002>
 21. Tejada J, Chaim KT, Morato S. X-PloRat: A Software for Scoring Animal Behavior in Enclosed Spaces. *Ciências do Comportamento*. 2017;33:e3322. <https://doi.org/10.1590/0102.3772e3322>
 22. 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>
 23. Zhou L, Wu Z, Wang G, Xiao L, Wang H, Sun L, et al. Long-term maternal separation potentiates depressive-like behaviours and neuroinflammation in adult male C57BL/6J mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;196:172953. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172953>
 24. Parra-Vargas M, Bouret SG, Bruning JC, de Moura EG, Garland T, Lisboa PC, et al. The long-lasting shadow of litter size in rodents: litter size is an underreported variable that strongly determines adult physiology. *Mol Metab*. 2023;71:101707. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101707>
 25. Souza LL, Moura EG, Lisboa P. Litter size reduction as a model of overfeeding during lactation and its consequences for the development of metabolic diseases in the offspring. *Nutrients*. 2022;14(10):2045. <https://doi.org/10.3390/nu14102045>
 26. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 1977;266(5604):730–2. <https://doi.org/10.1038/266730a0>
 27. Beckhauser AP, Nisihara RM, Tonial AF, Nassif PAN, dos Santos CEO, Neto ML, Skare TL. O papel da obesidade (e da perda de peso pela cirurgia bariátrica) nas doenças autoimunes. *BioSCIENCE*. 2024;82:e00032.
 28. Oliveira LBC, Malafaia O, Tabushi FI, Carvalho SRS, Ioshii SO, Schuh R, Rodrigues LS, Horlem T, Czezko NG. Análise de citocinas e CD68 na aorta: novos parâmetros para estudo da inflamação no diabetes melito tipo 2. *BioSCIENCE*. 2025;83(S2):e00023.
 29. Sardeto GA, Boss LEC, Pacheco MJR. O impacto da obesidade nos resultados pós-operatórios de operações abdominais. *BioSCIENCE*. 2024;82:e00042.

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.