

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

ISABELLE KAROLINE CARVALHO COSTA

**REPERCUSSÕES DO CONSUMO DE DIETA HIPERLIPÍDICA DURANTE A PRÉ-
CONCEPÇÃO E GESTAÇÃO SOBRE PARÂMETROS DE MEMÓRIA DA PROLE
DE RATOR WISTAR**

João Pessoa

2025

ISABELLE KAROLINE CARVALHO COSTA

**REPERCUSSÕES DO CONSUMO DE DIETA HIPERLIPÍDICA DURANTE A PRÉ-
CONCEPÇÃO E GESTAÇÃO SOBRE PARÂMETROS DE MEMÓRIA DA PROLE
DE RATOR WISTAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Nutrição da Universidade
Federal da Paraíba, como requisito obrigatório
para aquisição do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Jailane de Souza Aquino
Coorientadora: Me. Maria Letícia da Veiga Dutra

João Pessoa

2025

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

C838r Costa, Isabelle Karoline Carvalho.

Repercussões do consumo de dieta hiperlipídica durante a concepção e gestação sobre parâmetros de memória da prole de ratos Wistar / Isabelle Karoline Carvalho Costa. - João Pessoa, 2025.

41 f. : il.

Orientadora : Jailane de Souza Aquino.

Coorientadora : Maria Letícia da Veiga Dutra.

TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Ácidos graxos cerebrais. 2. Dieta hiperlipídica. 3. Hipocampo. 4. Memória. 5. Programação fetal. I. Aquino, Jailane de Souza. II. Dutra, Maria Letícia da Veiga. III. Título.

UFPB/CCS

CDU 547.1-32

ISABELLE KAROLINE CARVALHO COSTA

**REPERCUSSÕES DO CONSUMO DE DIETA HIPERLIPÍDICA DURANTE A PRÉ-
CONCEPÇÃO E GESTAÇÃO SOBRE PARÂMETROS DE MEMÓRIA DA PROLE
DE RATOR WISTAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, como requisito obrigatório para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Experimental.

Aprovado em 23 de setembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA



Profª Drª Jailane de Souza Aquino

Orientadora

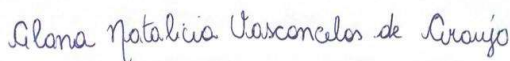
DN/CCS/UFPB



Prof. Dr. Alexandre Coelho Serquiz

Examinador

DN/CCS/UFPB



Drª Alana Natalicia Vasconcelos de Araújo

Examinadora

PPGCN/CCS/UFPB

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por me sustentar a cada dia e guiar meus passos nessa trajetória, por conduzir todos os meus caminhos dentro da universidade para que eu pudesse estar aqui hoje. Agradeço a minha família que é a minha base, meu apoio nos dias difíceis e festa nos dias felizes, obrigada por estarem ao meu lado nos melhores e piores momentos, sempre presentes de forma tão amorosa em minha vida, nunca vou esquecer tudo que vocês fizeram e fazem por mim, todas as vezes que foram meu suporte para não desistir, sou e sempre serei extremamente grata a Deus por ter vocês. Agradeço, ao meu pai que sempre acreditou em mim, me incentivou e demonstrou seu apoio de todas as formas possíveis ao longo da minha vida e da minha graduação, vivenciando os momentos mais árduos ao meu lado, a minha mãe, que mesmo fisicamente distante, sempre me demonstrou apoio, torcida e incentivo, acompanhando de longe cada desafio vencido, a minha madrastra Raquel, que é também uma grande amiga, que me incentivou a iniciar esse ciclo e esteve comigo em tantos momentos, oferecendo conselhos, um ombro amigo e muito apoio. Agradeço ao grande amor da minha vida, José Gabriel, que vivenciou de forma intensa a finalização desse ciclo ao meu lado, me incentivando, me apoiando e torcendo pelo meu sucesso de forma amorosa e constante, obrigada por me incentivar, acreditar em mim e torcer por mim, é um privilégio te ter em minha vida. As minhas amigas, Fernanda, Gabrielle, Thaís, Daniella e Yasmim. Agradeço pelo incansável apoio e companhia, desde o primeiro período me auxiliando e torcendo por mim, nos melhores e piores momentos, tornando-se minhas companheiras não apenas de curso, mas de vida, vou guardar em meu coração todos os momentos que vivemos juntas, vocês tornaram a minha trajetória na faculdade mais leve e eu sou muito grata por isso. Agradeço também a minhas amigas a distância, que mesmo longe fisicamente sempre torceram e vibraram as minhas vitórias, obrigada por permanecerem. Minha família, amor e amigas, vocês foram essenciais e imprescindíveis para conclusão dessa jornada, sou grata a cada um, vocês deixaram uma marca de contribuição muito especial nesse ciclo da minha vida, eu amo muito vocês! Agradeço a minha orientadora Professora Jailane, que me deu a oportunidade, ainda no primeiro período, de vivenciar a rotina do laboratório, aprender e ter experiências importantes para minha formação acadêmica. Agradeço a equipe do Lanex, em especial minha coorientadora Maria Letícia, que desde o início me auxiliou e dividiu seu conhecimento comigo, a Naís que com sua paciência e didática me ajudou em diversos momentos e me forneceu aprendizados valiosos, a Alana que me orientou, me acalmou e se preocupou comigo, vocês foram muito importantes para minha trajetória acadêmica e para realização desse trabalho, sou muito grata pelo que fizeram por mim. Agradeço também as técnicas, Danielle e

Roseanne, que estiverem presentes ao longo de todo tempo que passei no Lanex e o período de realização desse experimento, sempre disponíveis para nos ajudar, ouvir e orientar com o que fosse preciso. Agradeço a minha psicóloga Raquel Miranda, que me acompanhou ao longo de toda essa jornada, sempre acreditando em mim e me ensinando a tornar os dias mais leves, você faz parte dessa conquista, lembrarei com muito carinho de tudo que experienciamos ao longo desse período. Agradeço a banca, Professor Serquiz, que de forma muito solícita aceitou o convite, sou grata por tudo que aprendi com o senhor e a Doutora Alana, que também de forma muito gentil aceitou esse convite para contribuir ainda mais com esse trabalho. Agradeço também aos professores Flávia Emília, Kataryne Árabe, Patrícia Moreira, Elieidy Gomes, Renata Adrielle e Thatyane Mariano, por contribuírem de forma significativa na minha graduação, levarei comigo os aprendizados repassados por vocês e o carinho que desenvolvi por cada um. Por fim, agradeço a todos que de alguma forma fizeram parte desse trabalho, o meu mais sincero muito obrigada!

"Ebenézer, até aqui nos ajudou o Senhor"

1 Samuel 7:12

RESUMO

A obesidade e o consumo excessivo de dietas hiperlipídicas durante a gestação configuram um problema crescente de saúde pública, associados a riscos para o desenvolvimento fetal e para a saúde da prole. Contudo, os impactos do consumo destas dietas maternas desde a pré-concepção sobre a prole ainda são poucos explorados, especialmente os efeitos nos filhotes machos e fêmeas. O presente estudo teve como objetivo analisar as repercussões do consumo de uma dieta materna hiperlipídica durante a pré-concepção e gestação sobre parâmetros histológicos e perfil de ácidos graxos cerebrais e de memória de curto e longo prazo da prole de ratos *Wistar* machos e fêmeas. Foram utilizadas 4 ratas primíparas, alimentadas com dieta hiperlipídica durante a pré-concepção (55 dias) e gestação (23 dias), durante a lactação foi ofertada dieta controle. As ninhadas foram padronizadas em oito filhotes (quatro machos e quatro fêmeas). Após o desmame, os filhotes passaram pelos testes comportamentais no 85º dia de vida, recebendo dieta controle até completarem 90 dias de vida, idade em que foram eutanasiados. Nos testes de memória de curto prazo não foram observadas alterações relevantes, enquanto no teste de memória de longo prazo houve diferenças entre os sexos em parâmetros locomotores como a distância percorrida e velocidade média, e no número de investigações de objetos específicos, no qual o grupo das fêmeas apresentou valores maiores. A análise do perfil de ácidos graxos cerebrais não mostrou diferenças significativas entre sexos. A avaliação histológica de hipocampo revelou neurônios de aspecto preservado e compatível com normalidade em todos os grupos. Os resultados sugerem que a dieta hiperlipídica materna não produziu alterações morfológicas no hipocampo, mas modulou aspectos exploratórios da prole no teste de memória de longo prazo, indicando possíveis efeitos que interferiram na funcionalidade de forma sutil. Conclui-se que o consumo materno de dieta hiperlipídica possui efeito potencialmente sexo-dependente, apresentando normalidade na maioria dos parâmetros analisados, com exceção da memória de longo prazo, sendo um efeito relevante, sobre a prole, reforçando a importância de investigações adicionais em diferentes fases do desenvolvimento e com análises moleculares complementares.

Palavras-chaves: ácidos graxos cerebrais; dieta hiperlipídica; hipocampo; memória; programação fetal.

ABSTRACT

Obesity and excessive consumption of high-fat diets during pregnancy represent a growing public health concern, associated with risks for fetal development and offspring health. However, the impacts of maternal intake of such diets from the preconception period onward remain underexplored, particularly regarding potential differences between male and female offspring. The present study aimed to analyze the repercussions of maternal high-fat diet consumption during preconception and gestation on histological parameters, brain fatty-acid profiles, and short- and long-term memory in male and female Wistar rat offspring. Four primiparous rats were fed a high-fat diet during preconception (55 days) and gestation (23 days), while a control diet was provided during lactation. Litters were standardized to eight pups (four males and four females). After weaning, the offspring underwent behavioral testing on postnatal day 85, receiving a control diet until 90 days of age, when they were euthanized. No relevant alterations were observed in short-term memory tests, whereas in long-term memory testing, sex differences emerged in locomotor parameters such as distance traveled and mean velocity, as well as in the number of specific object explorations, with the female group presenting higher values. Analysis of brain fatty-acid profiles did not reveal significant sex differences. Histological evaluation of the hippocampus showed neurons with preserved morphology and features consistent with normality across all groups. The findings suggest that maternal high-fat diet consumption did not induce morphological alterations in the hippocampus but modulated exploratory behavior in the offspring during long-term memory testing, indicating subtle effects on functionality. It can be concluded that maternal high-fat diet intake exerts potentially sex-dependent effects, with normality observed in most evaluated parameters except for long-term memory, which showed a relevant outcome in the offspring. These results underscore the importance of further investigations at different developmental stages, including complementary molecular analyses.

Keywords: brain fatty acids; high-fat diet; hippocampus; memory; fetal programming.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 COSUMO MATERNO DE DIETA HIPERLIPÍDICA E SUAS CONSEQUÊNCIAS NA COGNIÇÃO DA PROLE	12
2.2 IMPACTO DO CONSUMO LIPÍDICO NO PERFIL DOS ÁCIDOS GRAXOS CEREBRAIS.....	13
2.3 CONSUMO DE DIETA HIPERLIPÍDICA E A RELAÇÃO COM A MEMÓRIA E COGNÇÃO EM ADULTOS.....	14
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
3.1 TIPO DE ESTUDO E LOCAL DA PESQUISA.....	18
3.2 QUESTÕES ÉTICAS	18
3.3 ANIMAIS E DIETA	19
3.4 TESTES DE MEMÓRIA.....	21
3.4.1 TESTE DE HABITUAÇÃO AO CAMPO ABERTO.....	21
3.4.2 TESTE DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS.....	21
3.4.3 GRAVAÇÃO E ANÁLISE DOS VÍDEOS.....	23
3.5 EUTANÁSIA E COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO	23
3.6 ANÁLISE DO PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DO CÉREBRO	23
3.7 ANÁLISE HISTOLÓGICA.....	24
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
4 RESULTADOS.....	24
4.1 EFEITOS DA DIETA MATERNA NOS PARÂMETROS DE MEÓRIA DA PROLE	24
4.2 EFEITOS DA DIETA MATERNA NO PERFIL DOS ÁCIDOS GRAXOS CEREBRAIS DA PROLE.....	27
4.3 EFEITOS DA DIETA HIPERLIPÍDICA NOS PARÂMETROS MORFOLÓGICOS MATERNOS E DA PROLE	29
5 DISCUSSÃO	30
REFERÊNCIAS	34
ANEXO A – CERFICACO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	41

1 INTRODUÇÃO

A nutrição materna desempenha papel determinante no desenvolvimento fetal e influencia de forma duradoura a saúde da prole. O conceito de programação fetal, também estabelecido pelas Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD – Developmental Origins of Health and Disease), propõe que exposições nutricionais e ambientais em períodos críticos, como a pré-concepção e a gestação, são capazes de modular respostas metabólicas, fisiológicas e cognitivas ao longo da vida (Barker, 1990; Gluckman; Hanson, 2004). Nesse contexto, alterações metabólicas maternas, incluindo obesidade e resistência insulínica, têm sido associadas a desfechos adversos tanto na gestação quanto no desenvolvimento neurológico da prole (King, 2006; Rivera; Christiansen; Sullivan, 2015).

Em primatas não humanos, a exposição materna a dietas de padrão ocidental foi associada a prejuízos no sistema serotoninérgico e em parâmetros comportamentais dos filhotes (Thompson *et al.*, 2017; Dunn *et al.*, 2022), reforçando o potencial translacional desses achados. Entre os padrões alimentares de maior impacto, a dieta hiperlipídica, caracterizada pelo elevado consumo de gorduras saturadas e trans e calorias, é frequentemente associada ao aumento da obesidade e de doenças crônicas não transmissíveis. Esse tipo de dieta não afeta apenas o metabolismo, mas também pode comprometer o neurodesenvolvimento dos descendentes, incluindo alterações em sistemas neurotransmissores, plasticidade sináptica e desempenho cognitivo (Martínez *et al.*, 2014; Sullivan; Nousen; Chamlou, 2014.).

A memória, constitui uma das funções cognitivas mais sensíveis a influências ambientais durante o desenvolvimento. Estudos em roedores mostram que a exposição pré-natal a dietas maternas ricas em gorduras prejudica tanto a memória de reconhecimento quanto a memória espacial da prole, acompanhada por alterações no hipocampo, incluindo redução da expressão de receptores de insulina, leptina e GLUT1 (Cordner *et al.*, 2019) e aumento da expressão de receptor de leptina associado a déficits na aquisição de memória (Cortés-Álvarez *et al.*, 2022). Entretanto, ainda há lacunas quanto à compreensão da extensão e da natureza desses prejuízos, especialmente no que se refere às diferenças relacionadas ao sexo da prole.

De fato, estudos indicam que fatores metabólicos e nutricionais maternos podem exercer efeitos sexo-dependentes sobre o neurodesenvolvimento. Essa susceptibilidade diferenciada pode estar associada a variações hormonais, mecanismos epigenéticos e ao dimorfismo sexual de estruturas cerebrais (Rivera; Christiansen; Sullivan, 2015; Mitchell; Dunn; Sullivan, 2022). Em modelos animais, machos e fêmeas respondem de forma distinta à exposição a dietas hiperlipídicas durante o desenvolvimento (Dreux *et al.*, 2025), porém ainda

são escassas as investigações sistemáticas que explorem essas diferenças em parâmetros específicos de memória.

O hipocampo é uma das regiões cerebrais envolvidas no desempenho da memória, atuando de forma central tanto na codificação e recuperação de informações quanto na mediação de comportamentos guiados pela recordação, como demonstrado em modelos animais e em revisões recentes da neurociência cognitiva (Liu *et al.*, 2023; Sridhar; Khamaj; ASthana, 2023). A concentração de ácidos graxos cerebrais tem sido explorada em estudos sobre os efeitos das dietas maternas na memória da prole, evidenciando que a suplementação durante a gestação e lactação pode modificar esse perfil, como observado em pesquisa com óleo e polpa de abacate em ratos (Melo, 2019).

Modelos experimentais com roedores, especialmente com ratos Wistar, oferecem condições controladas ideais para investigar os mecanismos pelos quais a dieta materna influencia o desempenho cognitivo da prole. Nesses modelos, é possível separar os efeitos em machos e fêmeas jovens adultos, empregando testes comportamentais validados para memória de curto e longo prazo, como o reconhecimento de objetos e o labirinto aquático de Morris. Evidências recentes demonstram que dietas maternas hiperlipídicas podem acarretar déficits de memória com padrão sexo-dependente, confirmando a capacidade desses modelos de captar nuances importantes na cognição da prole (Becegato; Silva, 2022).

Diante desse panorama, torna-se relevante investigar se a dieta hiperlipídica materna durante os períodos de pré-concepção e gestação afeta de maneira distinta a prole de machos e fêmeas. Este estudo, portanto, busca analisar as repercussões do consumo de uma dieta materna hiperlipídica durante a pré-concepção e gestação sobre parâmetros de memória de curto e longo prazo, perfil de ácidos graxos cerebrais e parâmetros histológicos da prole de ratos *Wistar* machos e fêmeas. Tal investigação contribui para ampliar o entendimento sobre os mecanismos de programação nutricional desde a pré-concepção e suas repercussões cognitivas, oferecendo subsídios para a promoção da saúde materno-infantil e para estratégias de prevenção de déficits neuro cognitivos, especialmente de maneira sexo dependente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 COSUMO MATERNO DE DIETA HIPERLIPÍDICA E SUAS CONSEQUÊNCIAS NA COGNIÇÃO DA PROLE

Em relação à pré-concepção e início da gestação, evidências indicam que exposições muito precoces já são capazes de influenciar trajetórias neurocomportamentais. Em camundongos, separar os efeitos de uma HFD restrita ao período pré-implantação versus a uma HFD durante gestação e lactação revelou alterações duradouras com diferenças marcadas entre sexos, como em neurogênese hipocampal adulta, com machos exibindo maior proporção de neurônios recém-formados e menor densidade de neurônios maduros no giro denteado, além de aumentos na atividade glial (astrócitos e micróglias) observados tanto em machos quanto em fêmeas, o que sugere programação sexualmente distinta, mas também compartilhada em alguns aspectos da estrutura neural (Ojeda et al., 2023). Esses dados sugerem que janelas extremamente iniciais de desenvolvimento contribuem para a organização de circuitos ligados à memória e cognição (Ojeda et al., 2023).

A exposição a dietas hiperlipídicas antes da concepção, ao longo da gestação e/ou durante a lactação tem sido consistentemente associada a alterações duradouras em sistemas neurais que sustentam aprendizagem e memória na prole, conforme apresentado no quadro 1, muitas alterações estão sendo analisadas. Em modelos de roedores nos quais as mães receberam HFD desde antes do acasalamento e mantiveram a dieta durante a prenhez e a lactação, observam-se em ambos os sexos, déficits de memória espacial e mudanças nos receptores glutamatérgicos hipocampais nos descendentes, indicando programação neuroquímica precoce de circuitos mnésicos (Mizera et al., 2022).

Resultados convergentes mostram que a lactação é um período crítico: filhotes, machos e fêmeas, de mães alimentadas com HFD apenas nessa janela apresentam pior desempenho em tarefas de memória espacial (Barnes maze) aos 6 meses, acompanhado de assinaturas multi-ômicas sexo-dependentes no hipocampo adulto (vias mitocondriais e sinápticas), o que fornece uma base molecular para déficits cognitivos de longo prazo (Gauvrit et al., 2023).

Em termos comportamentais, há padrões dependentes do sexo. Em ratas, a exposição materna a HFD durante gestação e lactação compromete memória de curto prazo na adolescência e no início da vida adulta em fêmeas, vinculada a redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a desregulação de subunidades de receptores N-methyl-D-aspartate (NMDA) (GluN1/GluN2B) e de transportadores glutamatérgicos no hipocampo

(Smaga et al., 2023). Já em machos, há achados de prejuízo no aprendizado espacial (Morris water maze) na adolescência, contudo, nem sempre persistente na vida adulta, após HFD materna rica em gordura saturada, ao longo de 10 semanas antes do acasalamento, durante a gestação e a lactação, sugerindo vulnerabilidade temporal e circuital distinta (Robb et al., 2017).

Outros estudos reforçam que a combinação de gestação + lactação sob HFD é suficiente para prejudicar memória na fase adulta e reduzir a expressão hipocampal de receptores de insulina e leptina na prole de machos, o que é relevante dado o papel modulador desses eixos na plasticidade sináptica e na consolidação mnésica (Cordner et al., 2019). Em desenho semelhante, a HFD materna potencializa a sensibilidade a déficits de memória espacial quando os descendentes machos são posteriormente expostos a HFD na vida pós-natal, efeito parcialmente revertido por resveratrol (Li et al., 2017).

Importante notar que alguns achados dependem da idade de avaliação e do tipo de tarefa. Por exemplo, déficits podem aparecer na adolescência e desaparecer na idade adulta (Robb et al., 2017), ao passo que alterações em memória de reconhecimento e curto prazo em fêmeas podem emergir e persistir (Smaga et al., 2023). Em conjunto, a literatura indica que o Hipocampo, estrutura central para memória declarativa e espacial, é um alvo recorrente dessa programação, por meio de vias glutamatérgicas (NMDA/AMPA), fatores tróficos (BDNF) e bioenergética sináptica (Gauvrit et al., 2023; Mizera et al., 2022; Cordner et al., 2019).

Por fim, estudos que combinam avaliação comportamental com neurogênese reforçam que alterações sexo-específicas em sinapses hipocampais e regulação mitocondrial podem sustentar os fenótipos cognitivos após HFD materna, mesmo quando marcadores metabólicos periféricos não estão alterados, chamando atenção para mecanismos centrais independentes de parâmetros metabólicos (Gauvrit et al., 2023; Fabianová et al., 2022).

2.2 IMPACTO DO CONSUMO LIPÍDICO NO PERFIL DOS ÁCIDOS GRAXOS CEREBRAIS

O cérebro humano é altamente enriquecido em ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), em especial o ácido docosa-hexaenoico (DHA) e o ácido araquidônico (AA), fundamentais para a fluidez de membranas, a neurotransmissão e a plasticidade sináptica. Alterações na qualidade da dieta lipídica são capazes de remodelar o perfil desses ácidos graxos cerebrais, com implicações para cognição, humor e risco de neurodegeneração (Bauer et al., 2020).

Dietas ricas em ácidos graxos saturados e trans têm sido associadas a redução da incorporação de DHA nas membranas neuronais, comprometendo processos de neurogênese e potenciação de longa duração. Em modelos animais, a exposição crônica a dietas ocidentais ricas em gordura saturada induziu neuroinflamação hipocampal, com ativação de micrógliia e aumento de citocinas inflamatórias, associado a déficits em memória de curto e longo prazo

(Aslan, 2023). Além disso, estudos experimentais demonstram que níveis elevados de colesterol estão associados à redução da fluidez das membranas neuronais, favorecendo alterações estruturais que podem comprometer a função cognitiva (Fernández-Pérez et al., 2018).

Por outro lado, fontes alimentares de ‘gorduras boas’(monoinsaturadas e polinsaturadas), presentes em oleaginosas e óleos vegetais ricos em bioativos, demonstram efeito protetor sobre o perfil lipídico cerebral. Em ensaio clínico randomizado, o consumo regular de nozes aumentou concentrações plasmáticas de ALA e EPA, com potenciais efeitos benéficos sobre cognição em adultos saudáveis de meia-idade (Sala-Vila et al., 2020).

Meta-análises indicam que a maior adesão à dieta mediterrânea, rica em azeite, peixes e oleaginosas, está associada a menor risco de comprometimentos cognitivos e melhor desempenho em memória episódica e de trabalho (Fu et al., 2022). Entretanto, estudos experimentais demonstram que a dieta ocidental, rica em gorduras trans, pode reduzir o teor de EPA em fosfolipídeos e esfingolipídios cerebrais, promovendo desequilíbrios inflamatórios que favorecem prejuízos cognitivos (Pakiet et al., 2019). Refletindo o impacto do perfil lipídico da dieta no metabolismo cerebral, as evidências indicam que a ingestão diferencial de ácidos graxos, saturados versus poli-insaturados, promove remodelagem lipídica no cérebro que afeta funções fisiológicas essenciais, como demonstrado em estudos com roedores (Li et al., 2023).

2.3 CONSUMO DE DIETA HIPERLIPÍDICA E A RELAÇÃO COM A MEMÓRIA E COGNIÇÃO EM ADULTOS

A ingestão crônica de dietas hiperlipídicas, especialmente aquelas ricas em ácidos graxos saturados, associa-se a alterações em circuitos neurais fundamentais para a memória, como o hipocampo, o córtex pré-frontal (CPF) e a amígdala. O hipocampo é essencial para a memória declarativa e para o processamento relacional de informações (Eichenbaum, 2017; Rolls, 2024), enquanto o CPF participa do controle executivo, da memória de trabalho e da flexibilidade cognitiva (Friedman; Robbins, 2022). Já a amígdala modula a consolidação de memórias, principalmente quando há valência emocional, em estreita interação com o hipocampo (Roesler; La-Lumière; Mcgaugh, 2021).

Em modelos animais, a dieta hiperlipídica (high-fat diet, HFD) tem sido associada a efeitos específicos sobre a cognição de fêmeas adultas. Estudos mostram que fêmeas tanto jovens quanto idosas expostas a esse padrão alimentar apresentam déficits em memórias dependentes da amígdala, ainda que o desempenho em tarefas hipocampo-dependentes permaneça preservado (Muscat et al., 2023). Também foi relatado que a HFD provoca prejuízos sexo-específicos na neurogênese hipocampal adulta, com impacto mais pronunciado em fêmeas (Robison et al., 2020). Evidências adicionais indicam que os efeitos

da dieta sobre processos de neuroinflamação e aprendizagem variam conforme sexo e idade, sendo algumas alterações mais marcantes no sexo masculino, enquanto machos jovens apresentaram déficits de aprendizado espacial e memória, fêmeas jovens foram menos afetadas nesse aspecto. Além disso, embora ambos os sexos experimentem aumento de inflamação sistêmica, apenas machos envelhecidos demonstraram elevação significativa na reatividade microglial no hipocampo e locus coeruleus, destacando alterações neuronais mais pronunciadas nesse grupo (Evans et al., 2024). Em modelos de Alzheimer e demência mista, verificou-se que a HFD intensifica o declínio cognitivo e as alterações neuropatológicas, sobretudo em fêmeas (Gannon et al., 2022).

Em nível molecular, observou-se que esse padrão alimentar modifica amplamente o perfil de microRNAs hipocampais, reduzindo proteínas sinápticas essenciais, como GRIN2B e SYT1 (Spinelli et al., 2024). Além de alterações sinápticas, efeitos vasculares também foram descritos por Nuthikattu et al. (2019), camundongos fêmeas alimentadas com dieta ocidental, rica em gordura foi capaz de modular milhares de genes em microvasos hipocampais, envolvendo, principalmente, vias relacionadas à barreira hematoencefálica e à inflamação, o que sugere impacto neurovascular sobre a memória.

Estudos clínicos e observacionais em mulheres corroboram os achados experimentais. Evidências do ensaio Women's Health Initiative indicam que a adoção de um padrão alimentar com baixo teor de gordura está associada à redução do risco de comprometimento cognitivo em mulheres pós-menopáusicas (Chlebowski et al., 2020). Em mulheres obesas, a intervenção com a dieta MIND- caracterizada por menor consumo de gordura saturada e maior aporte de lipídios saudáveis- melhorou o desempenho cognitivo e parâmetros estruturais cerebrais (Arjmand et al., 2022). Em coortes de idosas do Nurses' Health Study, maior adesão à dieta mediterrânea esteve associada a melhor estado cognitivo médio (Samieri et al., 2013). Por outro lado, foi observado que maior ingestão de gordura saturada predispõe em mulheres a pior trajetória de cognição global e memória verbal, enquanto maior consumo de ácidos graxos monoinsaturados associa-se a melhor evolução cognitiva (Okereke et al., 2012).

Assim, as evidências convergem para a noção de que o consumo de dietas hiperlipídicas pode comprometer a cognição em adultos por mecanismos que envolvem tanto alterações sinápticas quanto disfunções neurovasculares em estruturas como hipocampo, córtex pré- frontal e amígdala (González Olmo et al., 2023). Em estudos com animais e humanos, os dados sugerem maior suscetibilidade a esses efeitos, ao passo que padrões alimentares com menor teor de gordura saturada parecem proteger a função cognitiva (Puri et al., 2023).

Quadro 1-Dietas ricas em gordura em modelos animais: efeito sobre parâmetros de memória curto e longo prazo.

Referência	Características da dieta	Idade da prole	Fase da administração da dieta	Testes de memória	Resultados
Mort <i>et al.</i> , 2023	HFHSv: 38% lipídios; 45% CHO (33% açúcares simples); 17% PTN; leite condensado; água 12%	P91–P98 (adultos jovens, 13–14 semanas)	Preconcepção (6 sem), gestação e lactação	NOR (reconhecimento de objeto novo)	Déficit de discriminação de objetos em machos; fêmeas não apresentaram esse prejuízo.
Melo <i>et al.</i> , 2024	HFD: 61,6% lipídios; 20,3% CHO; 19,1% PTN	P60 (adultos jovens)	Gestação e lactação	Y-maze (memória de trabalho); NOR	Sem déficit de memória; diferenças sexo-dependentes, fêmeas mais vulneráveis a comportamentos de ansiedade/estresse

Robb <i>et al.</i> ,2017	45% lipídios (predominante mente saturados); 35% carboidratos; 20% proteínas	P35 (adolescentes); P90 (adultos jovens)	Pré-concepção (10 sem), gestação e lactação	Morris Water Maze	Machos adolescentes: prejuízo na memória espacial (maior latência e menor acurácia). Adultos jovens e fêmeas poupados.
Cordner <i>et al.</i> ,2019	D12492 (Research Diets): 60% lipídios (banha); 20% CHO; 20% PTN.	P150 (adultos)	Gestação (desde G2) e lactação	NOR; Barnes Maze (espacial)	Déficits em reconhecimento de objetos e memória espacial, com redução da expressão de <i>Insr</i> , <i>Lepr</i> e <i>Slc2a1</i> no hipocampo, avaliado apenas em machos
Witek <i>et al.</i> ,2023	Dieta padrão com adição de glicose (10%) ou frutose (10%) na água; dieta sólida com 4% lipídios	P29 (adolescente) e P61 (adulto jovem)	Gestação e lactação	NOR (curto prazo)	Alterações em memória e novelty-seeking mais pronunciadas em machos jovens adultos expostos à frutose.

Legenda: HFHSv: High-fat high-sugar variant (dieta hiperlipídica e hiperglicídica), HFD: High-fat diet (dieta hiperlipídica), CHO: Carboidratos, PTN: Proteínas, NOR: Novel Object Recognition (teste de reconhecimento de objeto novo), Y-maze: Labirinto em Y (avalia memória de trabalho espacial), Morris Water Maze: Labirinto aquático de Morris (avalia memória espacial de longo prazo), Barnes Maze: Labirinto de Barnes (avalia memória espacial), P: Postnatal day (dia de vida pós-natal), G2: Gestational day 2 (segundo dia de gestação), Insr: Insulin receptor (Receptor de insulina), Lepr: Leptin receptor (Receptor de leptina), Slc2a1: Solute carrier family 2 member 1 (Transportador de glicose tipo 1 – GLUT1).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO E LOCAL DA PESQUISA

O presente estudo refere-se a uma pesquisa de caráter experimental, ensaio não clínico, a partir da administração de dieta hiperlipídica para Ratos *Wistar*. Os ratos foram obtidos da colônia do Biotério José Paulino, localizado no Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco. Os ratos foram transportados e aclimatados por uma semana para posterior ensaio biológico no Laboratório de Nutrição Experimental (LANEX) localizado no Departamento de Nutrição (DN)/ Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

As análises dos materiais biológicos provenientes dos animais foram realizadas nos seguintes laboratórios: Extração de ácidos graxos do cérebro: extração no LANEX/UFPB e no laboratório de bromatologia (DN/CCS/UFPB). Análises histológicas,: Laboratório de patologia do Departamento de Fisiologia e Patologia da UFPB. Quantificação de ácidos graxos cerebrais: Núcleo de Pesquisa e Extensão de Combustíveis e de Materiais NPE-LACOM – UFPB

3.2 QUESTÕES ÉTICAS

A pesquisa foi realizada de acordo com os princípios éticos na experimentação animal de acordo com as normas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), para todo o cuidado e uso de animais de laboratório e as diretrizes da *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments* – ARRIVE guidelines (Percie du Sert *et al.*,

2020). O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa no Uso de Animais de Laboratório (CEUA) com o protocolo nº 5496250422 (Anexo A).

3.3 ANIMAIS E DIETA

Foram utilizadas 4 ratas *Wistar* primíparas de ± 67 dias de vida, que ficaram alojadas em gaiolas maternidade tipo padrão e individuais, com água e ração *ad libitum* durante todo o experimento. As ratas foram mantidas sob condições padrões: ciclo claro/escuro de 12 h (início fase clara 7:00 a.m.), controlado por *timer* automático, sala climatizada a uma temperatura de 22 ± 2 ° C, umidade de 50 – 55%, com exaustão adequada.

As ratas foram alimentadas com dieta hiperlipídica (Rhoster Industria e Comércio Ltda), com 4,34 kcal/g; 50,32% kcal de carboidratos; 20,06% kcal de proteínas; 31,82% kcal de lipídios (Vieira *et al.*, 2023), durante 55 dias equivalentes a pré-concepção e 23 dias de gestação. Após o período de pré-concepção, as ratas com ± 120 dias de idade e peso mínimo de 200 g foram postas para acasalar na proporção de 1:1 (uma fêmea para um macho progenitor). Após a comprovação da prenhez, através do esfregaço vaginal positivo, a dieta hiperlipídica continuou sendo ofertada até o final da gestação.

Tabela 1. Valor calórico, macronutrientes e perfil de ácidos graxos da dieta hiperlipídica

Valor calórico, macronutrientes e ácidos graxos da dieta	Valores
Valor energético total	4,34 kcal/g
Carboidratos	50,32% kcal
Proteínas	20,06% kcal
Lipídios	31,82% kcal
Fatty Acids (FA) (g/100g)	
Octanoic acid C8:0	ND
Decanoic acid C10:0	0.08 $\pm$ <0.01
Dodecanoic acid C12:0	0.13 $\pm$ <0.01
Pentadecanoic acid C15:0	0.31 $\pm$ 0.01
Hexadecanoic acid C16:0 (Palmitic)	27.95 $\pm$ 0.03
14-methyl hexadecanoic acid C17:0	0.30 $\pm$ 0.01
Heptadecanoic acid C17:0 (Margaric)	1.04 $\pm$ 0.01
Stearate acid C18:0 (Stearic)	40.69 $\pm$ 0.09

Nonadecanoic acid C19:0	0.19±0.02
Eicosanoic acid C20:0 (Arachidic)	0.60±0.01
18-methylnonadecanoate C21:0	0.76±<0.01
Docosanoic acid C22:0 (Benhenic)	0.24±0.05
Tetracosanoic acid C24:0 (Lignoceric)	ND
Total of saturated fatty acids (SFA)	72.29
<i>Trans</i> -9-Hexadecenoic acid C16:1 t9	2.03±0.02
Methyl hexadec-9-enoate C17:1	ND
<i>Trans</i> -11-Octadecenoic acid C18:1 t11 (Vaccenic)	0.05±<0.01
Octadecenoic acid C18:1 ω 9 (Oleic)	2.27±0.06
<i>Cis</i> -11-Octadecenoic acid (<i>cis</i> Vaccenic)	0.05±<0.01
<i>Cis</i> -13-Eicosenoic acid C20:1 ω7	0.35±0.01
Total of monounsaturated fatty acids (MUFA)	4.75
<i>Cis</i> -9,12-Octadecadienoic acid C18:2 ω6c (Linoleic)	ND
<i>Trans</i> -9,12-Octadecadienoic acid C18:2 ω6t	20.85±0.23
9,12,15-Octadecatrienoic acid C18:3 ω3 (Linolenic)	1.69±0.06
<i>Cis</i> -11,14-Eicosadienoic acid C20:2 ω6 (Dihomolinoleic)	0.30±0.02
5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid C20:4 ω6 (Arachidonic)	0.12±0.01
Total of polyunsaturated fatty acids (PUFA)	22.96

Legenda: Adaptado de Vieira *et al.*, (2023).

Após o nascimento dos filhotes, as ratas passaram a consumir dieta padrão de laboratório (AIN-93G: 63,58% de carboidratos, 20,20% de proteínas e 15,91% de lipídios, com valor energético de 3,96 kcal/g). As ninhadas foram padronizadas em 8 filhotes/mãe (4 machos e 4 fêmeas), e foram desmamados com 21 dias de vida. Os filhotes foram alocados por sexo em gaiolas coletivas (4 ratos/gaiola), todos os filhotes seguiram consumindo a dieta padrão de laboratório (AIN-93G) dos 21 aos 90 dias de vida. Os testes comportamentais foram realizados com os filhotes a partir do 85º dia de vida. Ao atingirem 90 dias de idade os filhotes foram eutanasiados para coleta dos materiais biológicos de interesse.

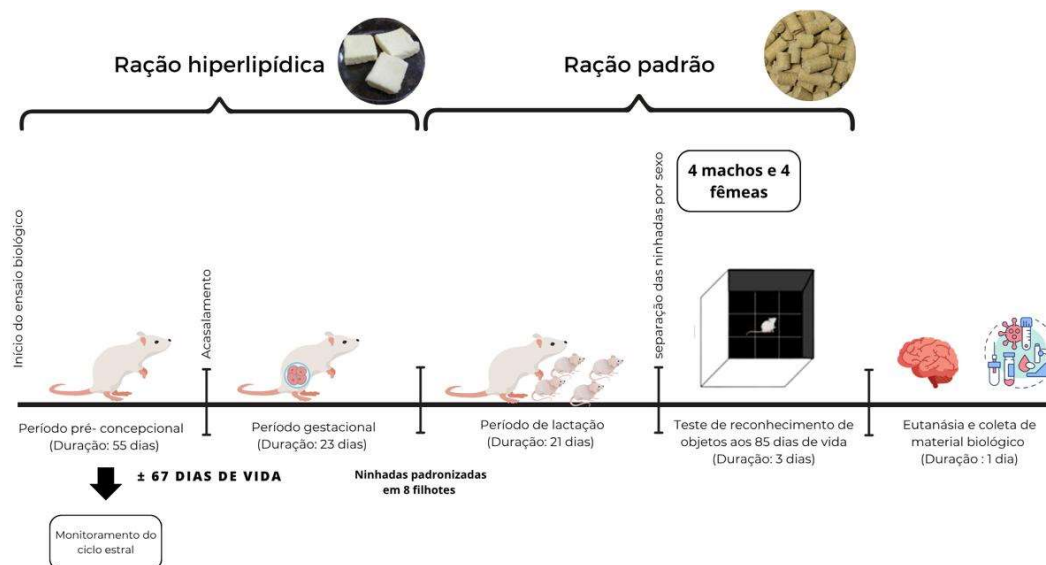


Figura 1- Delineamento experimental.

3.4 TESTE DE MEMÓRIA

Todos os ratos da prole foram submetidos ao teste de memória, na idade de 85 dias, passando pela habituação do campo aberto, teste de reconhecimento de objetos, que avalia memória a curto prazo e memória a longo prazo.

3.4.1 TESTE DE HABITUAÇÃO AO CAMPO ABERTO

O teste tem por objetivo analisar a capacidade de habituação em longo prazo no aparato do campo aberto, sendo considerado como indicativo da capacidade de aprendizagem não associativa do animal (Rachetti *et al.*, 2013). Os animais foram submetidos a duas exposições ao campo aberto com a segunda ocorrendo 7 dias após a primeira. O parâmetro avaliado foi a atividade locomotora que corresponde ao número de cruzamentos dos campos pelo animal com as quatro patas e a distância total percorrida. O tempo de observação foi de 10 min. O procedimento foi realizado entre 13h e 17h. No dia do experimento, os animais só foram manuseados no momento de realização do teste para evitar alterações no seu comportamento (Rachetti *et al.*, 2013).

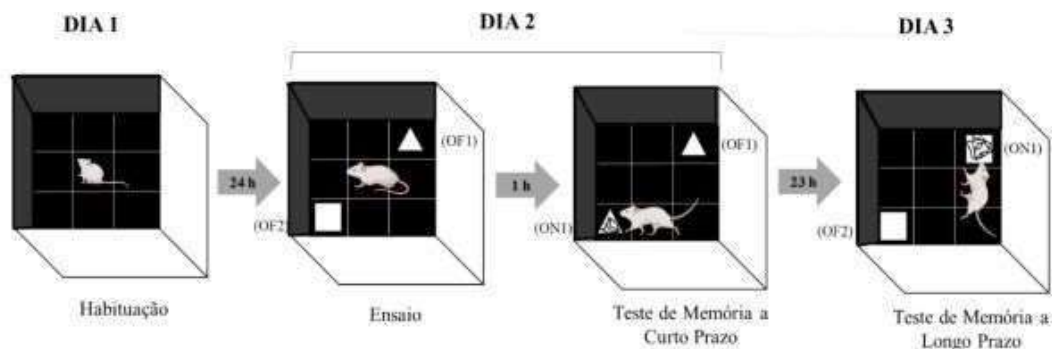
3.4.2 TESTE DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS

Para avaliar a memória em curto e longo prazo foi utilizada a Tarefa de Reconhecimento de Objetos (Nava-Mesa; Lamprea; Múnera, 2013). O teste foi realizado na arena do campo

aberto, uniformemente iluminado e com objetos na cor preta, com formatos (pirâmide ou prisma retangular) e texturas (liso ou áspero) diferentes. O teste consiste em 4 ensaios de 10 min que aconteceram em 3 etapas: 1) Dia 1 – habituação durante 10 min; 2) Dia 2 – realizado 24h após o ensaio de habituação, a primeira etapa da memória curto prazo, em que cada animal foi colocado no campo aberto contendo dois objetos (OF1 e OF2) de texturas idênticas (lisa), mas com formatos diferentes (triângulo e prisma retangular) e localizados perto de dois cantos opostos escolhidos aleatoriamente; 3) Para mensuração da memória à curto prazo, 1 h após, a segunda etapa foi realizada, em que o animal foi colocado novamente para exploração dos dois objetos (OF1 em sua localização original e um novo objeto - ON1), de forma idêntica ao OF1, mas com diferente textura e localizado no local onde OF2 tinha sido colocado durante o ensaio amostral; e 4) Dia 3 – realizado 24h após o ensaio de curta duração, para avaliar a memória de longo prazo, onde cada animal foi colocado no campo aberto para explorar dois objetos (OF2 em seu lugar original) e um novo objeto (ON2), de forma idêntica, mas com diferente textura (Figura 2).

Para avaliação da memória, foram analisados os seguintes parâmetros: distância total percorrida, velocidade média, latência da primeira investigação, número de investigação da zona, tempo de investigação na zona, tempo em direção a zona. Para a memória curto prazo foi observado o tempo gasto pelo animal para explorar o objeto novo de textura diferente (ON1) e para avaliação da memória a longo prazo foi observado o tempo gasto pelo animal para explorar o objeto novo de textura diferente (ON2), 42h após a primeira exposição, no dia 3. O resultado da taxa de exploração foi calculado para cada animal é expresso pela razão $TN / (TF + TN)$ (TN = tempo gasto explorando o objeto novo; TF = tempo gasto explorando o objeto familiar) (Gustavsson et al., 2010; D'Ávila et al., 2017).

Figura 2- Esquema representativo do teste de memória.



contribuir para explicar as inconsistências observadas entre diferentes trabalhos (Fabianová *et al.*, 2022; Smaga *et al.*, 2023).

Do ponto de vista translacional, os achados desse estudo, reforçam a importância de considerar que a exposição a dietas ricas em gordura na gestação, podem não necessariamente resultar em alterações estruturais visíveis no cérebro da prole de modo distinto em cada sexo, mas pode gerar efeitos diferentes no comportamento ligado a memória. Esses resultados dialogam com evidências em humanos que mostram associação entre consumo elevado de gorduras saturadas durante a gestação e maior risco de alterações neuropsiquiátricas nos filhos (Rivera; Christiansen; Sullivan, 2015).

Entre as limitações do presente estudo, destaca-se a ausência de análises moleculares específicas (como expressão de receptores sinápticos, BDNF e marcadores inflamatórios) que poderiam esclarecer mecanismos subjacentes às diferenças observadas. Além disso, a avaliação em apenas uma faixa etária da prole limita a compreensão da progressão temporal dos efeitos da dieta materna. Isso deixa margem para que futuros estudos avaliem a possibilidade de combinar análises histológicas, bioquímicas, moleculares e comportamentais em diferentes idades, de modo a caracterizar com maior precisão as diferenças entre machos e fêmeas sobre os impactos da dieta hiperlipídica materna pré-concepcional e gestacional sobre a cognição e a memória.

6 CONCLUSÃO

De maneira geral, os resultados indicam que o consumo de dieta hiperlipídica materna durante a pré-concepção e gestação não alterou de maneira sexo-dependente os parâmetros histológicos hipocampusais, a concentração de ácidos graxos e a memória de curto prazo, mas exerceu impacto sobre parâmetros comportamentais associados à exploração no teste de memória de longo prazo entre os filhotes machos e fêmeas. Esses dados reforçam a hipótese de que as repercussões da dieta durante períodos críticos de desenvolvimento podem se manifestar de forma funcional, mais do que estrutural, e de modo potencialmente sexo-dependente. Assim, este trabalho contribui ao campo da nutrição experimental ao evidenciar que a programação fetal induzida por dietas hiperlipídicas atua de forma sutil, mas diferenciada entre os sexos, ressaltando a importância de incluir a variável sexo em estudos de cognição e neurodesenvolvimento.

REFERÊNCIAS

- ABEDI, A. et al. Sex-dependent susceptibility to brain metabolic dysfunction and memory impairment in response to pre- and postnatal high-fat diet. **Journal of Nutritional Biochemistry**, [s. l.], 2024.
- ARJMAND, G. *et al.* Effect of MIND diet intervention on cognitive performance and brain structure in healthy obese women: a randomized controlled trial. **Scientific Reports**, v. 12, 2022.
- ASLAN, B. Western diet and cognitive impairment: links to potential mechanisms: a review. **International Journal of Nutrition Sciences**, v. 8, n. 3, p. 131–143, 2023.
- BARKER, D. J. P. The fetal and infant origins of adult disease. **British Medical Journal**, v. 301, p. 1111, 1990.
- BAUER, I. E. *et al.* A potential role for omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 156, p. 102024, 2020.
- BECEGATO, M.; SILVA, R. Maternal high-fat diet programs offspring emotional behavior in adulthood: sex-dependent long-term impairments in spatial and recognition memory in rats. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, 2022.
- CADENA-BURBANO, J. *et al.* Maternal high-fat diet delays reflex ontogeny in rat offspring. **Behavioural Brain Research**, v. 359, p. 765–773, 2019.
- CHEN, K.-R.; HO, Y.-C.; HUANG, C.-W.; YU, L.; KUO, P.-L. Prenatal maternal high-fat diet exposure impairs cognition via a hippocampal NMDA receptor mechanism. **Translational Psychiatry**, v. 15, art. 294, 19 ago. 2025.
- CHLEBOWSKI, R. T. *et al.* Low-fat dietary pattern and global cognitive function: exploratory analyses of the Women's Health Initiative (WHI) randomized Dietary Modification trial. **EClinicalMedicine**, Londres, v. 18, p. 100240, jan. 2020.
- CORDNER, Z. A. *et al.* Maternal high-fat diet results in cognitive impairment and hippocampal gene expression changes in rat offspring. **Experimental Neurology**, v. 318, p. 92–100, 2019.
- CORTÉS-ÁLVAREZ, N. Y. *et al.* A high-fat diet during pregnancy impairs memory acquisition and increases leptin receptor expression in the hippocampus of rat offspring. **Nutritional Neuroscience**, v. 25, n. 1, p. 146-158, 2022.

DUNN, G. A. *et al.* Perinatal Western-style diet alters serotonergic neurons in the macaque raphe nuclei. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 106-747, 2022.

DREUX, V.; LEFEBVRE, C.; BREEMEERSCH, C.-E. *et al.* Sex-dependent effects of a high-fat diet on the hypothalamic response in mice. **Biology of Sex Differences**, v. 16, n. 1, 2025.

EICHENBAUM, H. The role of the hippocampus in navigation is memory. **Journal of Neurophysiology**, v. 117, n. 4, p. 1785–1796, 2017.

EVANS, A. K. *et al.* Impact of high-fat diet on cognitive behavior and central and systemic inflammation with aging and sex differences in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 118, p. 334–354, 2024.

FABIANOVÁ, K. *et al.* Maternal High-Energy Diet during Pregnancy and Lactation Impairs Neurogenesis and Alters the Behavior of Adult Offspring in a Phenotype-Dependent Manner. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, e5564, 2022.

FERNÁNDEZ-PÉREZ, E. J. *et al.* Effect of cholesterol on membrane fluidity and association with amyloid- β in cultured hippocampal neurons. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, art. 226, 2018.

FRIEDMAN, N. P.; ROBBINS, T. W. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, p. 72–89, 2022.

FU, J. *et al.* Association between the Mediterranean diet and cognitive health in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, e946361, 2022.

GANNON, O. J. *et al.* High-fat diet exacerbates cognitive decline in mouse models of Alzheimer's disease and mixed dementia. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, 2022.

GAUVRIT, T. *et al.* Multi-Omics Data Integration Reveals Sex-Dependent Hippocampal Programming by Maternal High-Fat Diet during Lactation in Adult Mouse Offspring. **Nutrients**, v. 15, n. 21, e4691, 2023.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. The developmental origins of the metabolic syndrome. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 4, p. 183-187, 2004.

GONZÁLEZ OLMO, B. M.; *et al.* Short-term high-fat diet consumption impairs synaptic plasticity and hippocampal-dependent memory via neuroinflammation in aged rats. **Science of Food**, v. 7, art. n.º 11, 2023.

HERRERA, E.; AMUSQUIVAR, E.; LÓPEZ-SOLDADO, I.; ORTEGA, H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. **Hormone Research**, v. 65, supl. 3, p. 59-64, 2006.

KING, J. C. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. **Annual Review of Nutrition**, v. 26, p. 271–291, 2006.

LI, S-W. *et al.* A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation, in addition to a postnatal high-fat diet, leads to metabolic syndrome with spatial learning and memory deficits: beneficial effects of resveratrol. **Oncotarget**, v. 8, n. 67, p. 111998–112013, 2017.

LI, J.; *et al.* Dietary fatty acids regulate brain lipid composition and influence brain physiological function through lipidomic remodeling in mice. **Nutrition & Metabolism**, v. 20, art. n.º 30, 2023.

LIU, C.; TODOROVA, R.; TANG, W.; OLIVA, A.; FERNÁNDEZ-RUIZ, Á. *et al.* Associative and predictive hippocampal codes support memory-guided behaviors. **Science**, v. 382, n. 6668, p. eadi8237, 2023.

MARTÍNEZ, J. A. *et al.* Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 24, n. 1, p. 1-15, 2014.

MCELROY, D. L.; HOWLAND, J. G. Sex differences in exploratory behavior of rats successfully performing the object-in-place recognition memory test. **Behavioural Brain Research**, v. 477, art. 115303, 4 fev. 2025.

MELO, G. M. *et al.* Overnutrition during pregnancy and lactation induces sex-dependent alterations in anxiety/stress-related behavior and cognition in Wistar rat offspring. **Nutrients**, v. 16, n. 1, p. 63, 2024.

MELO, Marília Ferreira Frazão Tavares de. Impacto da suplementação materna com óleo e polpa de abacate (*Persea americana* Mill.) sobre o desenvolvimento físico, comportamental e peroxidação lipídica em ratos. 2019. 123 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição)** – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.

MITCHELL, A. J.; DUNN, G. A.; SULLIVAN, E. L. The Influence of Maternal Metabolic State and Nutrition on Offspring Neurobehavioral Development: A Focus on Preclinical Models. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, v. 7, n. 5, p. 450–460, 2022.

MIZERA, J. *et al.* Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation disrupts NMDA receptor expression and spatial memory in the offspring. **Molecular Neurobiology**, v. 59, n. 9, p. 5695–5721, 2022.

MORT, E. J. *et al.* Sex-specific effects of a maternal obesogenic diet high in fat and sugar on offspring adiposity, growth, and behavior. **Nutrients**, v. 15, n. 21, p. 4594, 2023.

MUSCAT, S. M. *et al.* Young adult and aged female rats are vulnerable to amygdala-dependent, but not hippocampus-dependent, memory impairment following short-term high-fat diet. **Brain Research Bulletin**, v. 195, p. 145–156, 2023.

NUTHIKATTU, S. *et al.* The Western Diet Regulates Hippocampal Microvascular Gene Expression: An Integrated Genomic Analyses in Female Mice. **Scientific Reports**, v. 9, p. 19058, 2019.

OJEDA, D. A. *et al.* Preimplantation and gestation/lactation high-fat diet differentially reprogram offspring brain and behavior. **Brain Communications**, v. 5, n. 5, fcad093, 2023.

OKEREKE, O. I. *et al.* Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. **Annals of Neurology**, v. 72, n. 1, p. 124–134, 2012.

PAGE, K. C. *et al.* Maternal and postweaning high-fat diets disturb hippocampal gene expression, learning, and memory function. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 306, p. R527–R537, 2014.

PAKIET, A. *et al.* Western diet induces impairment in brain eicosapentaenoic acid metabolism in mice: a potential link between metabolic disorders and neurodegeneration. **Nutrition & Metabolism**, v. 16, n. 1, p. 26, 2019.

PERCIE DU SERT, N. *et al.* The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 40, n. 9, p. 1769–1777, 2020.

PURI, S. *et al.* Nutrition and cognitive health: A life course approach. **Frontiers in Public Health**, v. 11, art. n.º 1023907, 2023.

RIVERA, H. M.; CHRISTIANSEN, K. J.; SULLIVAN, E. L. The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, p. 194, 2015.

ROBISON, L. S. *et al.* High-fat diet-induced obesity causes sex-specific deficits in adult hippocampal neurogenesis in mice. **eNeuro**, v. 7, n. 1, 2020.

ROBB, J. L. *et al.* A maternal diet high in saturated fat impairs offspring hippocampal function in a sex-specific manner. **Behavioural Brain Research**, v. 326, p. 187–199, 2017.

ROESLER, R.; LA-LUMIÈRE, R. T.; MCGAUGH, J. L. Amygdala-hippocampal interactions in synaptic plasticity and memory formation. **Progress in Neurobiology**, v. 202, p. 102033, 2021.

ROLLS, E. T.; TREVES, A. A theory of hippocampal function: new developments. **Progress in Neurobiology**, v. 238, p. 102636, 2024.

SALA-VILA, A. *et al.* Effect of a 2-year diet intervention with walnuts on cognitive decline. The Walnuts and Healthy Aging (WAHA) study: A randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 111, n. 3, p. 590-600, 2020.

SAMIERI, C. *et al.* Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. **The Journal of Nutrition**, v. 143, n. 4, p. 493–499, 2013.

SMAGA, I. *et al.* A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation disrupts short-term memory functions via altered hippocampal glutamatergic signaling in female rat offspring. **Behavioural Brain Research**, v. 445, 114396, 2023.

SOARES, J. K. B. *et al.* Acceleration of reflex maturation and physical development in suckling rats: Effects of a maternal diet containing lipids from goat milk. **Nutritional Neuroscience**, v. 17, n. 6, p. 271-278, 2014.

SOARES, J. K. B. *et al.* Efeito da gordura do leite de cabra sobre parâmetros bioquímicos, marcadores de estresse oxidativo e comportamento de ratos exercitados. 2018. **Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos)** – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018.

SOARES, J. K. B. *et al.* Impacto da suplementação materna com óleo e polpa de abacate (*Persea americana* Mill.) sobre o desenvolvimento físico, comportamental e estresse oxidativo em ratos. 2019. **Exame de Qualificação (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos)** – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.

SOARES, J. K. B. et al. Effect of maternal consumption of conjugated linoleic acid on physical, biochemical and behavioral parameters of rat offspring. 2020. **Exame de Qualificação (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos)** – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.

SOARES, J. K. B.; OLIVEIRA, M. E. G.; MELO, M. F. F. T. Impacto do consumo materno do óleo da castanha-do-pará (*Bertholletia excelsa*) sobre o comportamento de ansiedade e peroxidação lipídica cerebral na prole de ratos Wistar. 2021. **Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos)** – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2021.

SPINELLI, P. *et al.* High fat diet affects the hippocampal expression of miRNAs targeting brain plasticity-related genes. **Scientific Reports**, 2024.

SRIDHAR, S.; KHAMAJ, A.; ASTHANA, M. K. Cognitive neuroscience perspective on memory: overview and summary. **Frontiers in Human Neuroscience**, vol. 17, art. n.º 1217093, 26 jul. 2023.

SULLIVAN, E. L.; NOUSEN, E. K.; CHAMLOU, K. A. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. **Physiology & Behavior**, v. 123, p. 236–242, 2014.

THOMPSON, J. R. *et al.* Exposure to a High-Fat Diet during Early Development Programs Behavior and Impairs the Central Serotonergic System in Juvenile Non-Human Primates. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 164, 2017.

URBONAITĖ, G. *et al.* The impact of maternal high-fat diet on offspring neurodevelopment. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, 909762, 2022.

VIEIRA, Maria Luiza. Efeitos da dieta hiperlipídica materna pré-concepcional sobre fertilidade, reprodução e parâmetros da prole de ratas Wistar. 2023. **Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição)** Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2023.

WOOD, E. K.; SULLIVAN, E. L. The Influence of Diet on Metabolism and Health Across the Lifespan in Nonhuman Primates. **Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research**, v. 24, p. 100-336, 2022.

WITEK, K. *et al.* Maternal monosaccharide diets evoke cognitive, locomotor, and emotional disturbances in adolescent and young adult offspring rats. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1176213, 2023.

WYSS, J. M. *et al.* Age-related decline in water maze learning and memory in rats: strain differences. **Neurobiology of Aging**, v. 21, n. 5, p. 671–681, 2000.

ANEXO A – CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



Universidade
Federal da
Paraíba

Comissão de Ética no
Uso de Animais



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Influência do consumo de dieta hiper lipídica durante o período pré- concepcional e gestacional, de ratos wistar, sobre a maturação reflexa, somática, comportamental e parâmetros cerebrais da prole", protocolada sob o CEUA nº 5496250422 (00 000000), sob a responsabilidade de **Jailane de Souza Aquino** e equipe; Danielle Melo de Souza; Maria Leticia da Veiga Dutra - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA/UFPB) na reunião de 20/05/2022.

We certify that the proposal "Influence of the consumption of a high-fat diet during the preconception and gestational period of Wistar rats on the reflex maturation, somatic, behavioral and brain parameters of the offspring", utilizing 36 Heterogenic rats (males and females), protocol number CEUA 5496250422 (00 000000), under the responsibility of **Jailane de Souza Aquino** and team; Danielle Melo de Souza; Maria Leticia da Veiga Dutra - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Paraíba (CEUA/UFPB) in the meeting of 05/20/2022.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 07/2022 a 07/2026 Área: Nutrição

Origem: Biotério José Paulino

Espécie: Ratos heterogênicos

sexo: Machos e Fêmeas

idade: 67 a 90 dias

N: 36

Linhagem: Rattus Norvegicus - Wistar

Peso: 170 a 180 g

Local do experimento: Os experimentos serão realizados no Laboratório de Nutrição Experimental (LANEX/UFPB)

João Pessoa, 20 de maio de 2022

Prof. Dra. Adriana Maria Fernandes de Oliveira Gotz
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Ivá Carmem Talieri
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal da Paraíba