

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOCIÊNCIAS**



Milena Henrique Ferri

**Efeito da suplementação com
probiótico no tecido adiposo e tecido
hepático de camundongos machos na
idade adulta tratados com dieta
hiperlipídica.**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2024

Milena Henrique Ferri

Efeito da suplementação com probiótico no tecido adiposo e tecido hepático de camundongos machos na idade adulta tratados com dieta hiperlipídica

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Dra Márcia Giovenardi

Coorientador: Dra Alethéa Gatto Barschak

Porto Alegre

2024

Catálogo na Publicação

Henrique Ferri, Milena

Efeito da suplementação com probiótico no tecido adiposo e tecido hepático de camundongos machos na idade adulta tratados com dieta hiperlipídica / Milena Henrique Ferri. -- 2024.

64 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em BioCiências, 2024.

Orientador(a): Márcia Giovenardi ; coorientador(a): Alethéa Gatto Barschak.

1. Metabolismo. 2. Dieta Hiperlipídica . 3. Estresse oxidativo. 4. Probiótico. 5. Expressão gênica. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

INSTITUIÇÃO E FONTES FINANCIADORAS

Instituição:

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Fontes financiadoras:

Programa de Bolsas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Dedico este trabalho ao meu filho
Charles que acredita em mim em todas
as circunstância.

AGRADECIMENTO

Gostaria de agradecer primeiramente à minha querida orientadora, professora Márcia, que foi como uma mãe nessa longa trajetória que foi a minha formação no mestrado. Obrigada por toda a paciência e parceria; me senti acolhida desde o primeiro momento que entrei no grupo de pesquisa. Assim como queria agradecer à minha professora de instituição de "berço", Roberta Becker, por ter confiado em mim e me ajudado a alcançar meu grande sonho, que era fazer minha pós-graduação na UFCSPA, e à professora Camilla Lazzaretti, por ser minha grande inspiração na pesquisa. Sou grata ao meu grupo de pesquisa, principalmente às minhas colegas e amigas: Priscila, que sempre esteve disposta a ajudar com cada desafio, você é suporte; Natália, por ser meu norte, meu sul, meu leste e oeste nessa viagem acadêmica; Brenda, por pegar junto e ser meu braço direito em cada desafio, somos uma ótima dupla; e Nicole, por toda sua experiência e paciência no início de tudo com os animais. A todos os colaboradores da UFCSPA, que sempre fizeram o seu melhor para que tudo funcionasse bem. Sem vocês nada disso seria possível; entre desabafos, pesquisas e experimentos, nós conseguimos finalizar esta etapa. E sou extremamente grata ao meu marido Juliano, que sempre incentivou a minha evolução pessoal e profissional, esteve presente em todos os momentos, em todas as angústias e felicidades desta jornada, essa vitória é nossa. Agradeço à minha família, meus pais e meu irmão, por acreditarem nas minhas escolhas. Não se faz ciência sozinha.

RESUMO

Avaliar os efeitos da suplementação com probiótico (PROB) no tecido adiposo (TA) e tecido hepático (TH) de camundongos machos submetidos a uma dieta hiperlipídica (HFD) é crucial para compreender os impactos metabólicos e inflamatórios associados a um perfil obesogênico e o potencial probiótico do *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 nessas condições. Este trabalho tem como objetivo investigar os efeitos da suplementação com probióticos (PROB) no TA TH de camundongos machos, em diferentes fases da vida, submetidos a uma dieta hiperlipídica (HFD). Camundongos machos da linhagem C57BL/6 foram divididos em grupos adultos, subdivididos em grupo com dieta controle com recebimento de veículo (Grupo CONT + CONT), Grupo controle com intervenção probiótica (CONT + PROB), Grupo tratado com dieta HFD + CONT e Grupo HFD + PROB, a intervenção foi administrada via gavagem três vezes por semana. A expressão gênica relativa ao gene Sirtuina 1 (*Sirt1*), avaliação do estado redox (TBARS e sulfidrilas), e histomorfológicas no TA e TH foram analisadas por volta dos 110 dias de idade grupo adulto. Os dados foram analisados por média $\pm$ EPM e submetidos a ANOVA de duas vias, seguida pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$). Em conclusão, a dieta hiperlipídica (HFD) aumentou a acumulação de lipídios e a esteatose no fígado, enquanto a suplementação com *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 melhorou os níveis de sulfidrilas, mas não afetou os níveis de TBARS ou a acumulação de lipídios. No TA, a HFD aumentou o peso e o tamanho dos adipócitos, sem influência significativa do probiótico. A suplementação interagiu com a dieta para afetar a expressão do gene *Sirt1* no TH, indicando benefícios metabólicos potenciais em contextos específicos. Sendo necessário mais estudos para aumentar os níveis de evidência sobre a suplementação com este PB.

Palavras-chave: Estresse oxidativo, *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5; C57BL/6; perfil obesogênico; *Sirt1*.

ABSTRACT

Evaluating the effects of probiotic (PROB) supplementation on adipose tissue (AT) and hepatic tissue (HT) in male mice subjected to a high-fat diet (HFD) is crucial for understanding the metabolic and inflammatory impacts associated with an obesogenic profile and the probiotic potential of *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 under these conditions. This study aims to investigate the effects of probiotic (PROB) supplementation on AT and HT in male mice at different life stages, subjected to an HFD. Male C57BL/6 mice were divided into adult groups, subdivided into a control diet group receiving vehicle (CONT + CONT), a control group with probiotic intervention (CONT + PROB), an HFD group with vehicle (HFD + CONT), and an HFD group with probiotic (HFD + PROB). The intervention was administered via gavage three times a week. Relative gene expression of Sirtuin 1 (*Sirt1*), redox status assessment (TBARS and sulfhydryls), and histomorphological analyses in AT and HT were performed around 110 days of age in the adult group. Data were analyzed as mean $\pm$ SEM and subjected to two-way ANOVA, followed by Bonferroni's test ($p < 0.05$). In conclusion, the high-fat diet (HFD) increased lipid accumulation and hepatic steatosis, while supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 improved sulfhydryl levels but did not affect TBARS levels or lipid accumulation. In AT, HFD increased adipocyte weight and size, with no significant influence of the probiotic. Interactive supplementation with diet to affect *Sirt1* gene expression in HT brings potential metabolic benefits in specific contexts. Further studies are needed to increase the levels of evidence on supplementation with this PB.

Keywords: Oxidative stress; *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5; C57BL/6; Obesogenic profile; *Sirt1*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração esquemática das funções do tecido adiposo	17
Figura 2 – Ilustração dos estágios da doença hepática.....	24
Figura 3 – Representação da formação de ROS a partir da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase e das mitocôndrias e os mecanismos envolvidos na remoção de ROS.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AG- Ácidos graxos

AGCC - Ácidos graxos de cadeia curta

ATP - Adenosina trifosfato

CAT- Catalase

EROS - Espécies reativas de oxigênio

GPX- Glutathione peroxidase

H⁺ - Íons de hidrogênio

HC - Hipercalórica

HFD - High Fat Diet – Dieta Hiperlipídica

HL - Hiperlipídica

HMGB1 - Grupo de Proteínas de Alta Mobilidade do grupo 1

IL-1B - Interleucina 1 Beta

IL-6 - Interleucina-6

IRS-1 - Substrato do receptor de insulina-1

JNK/AP-1 - JNK/proteína ativadora-1

LPL - Lipoproteína lipase

LPS - Lipopolissacarídeo

MAFLD - Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica

MAP - Proteína quinase ativada por mitógeno

MI - Microbiota intestinal

MnSOD - Superóxido dismutase de manganês

MSCS - Células estromais mesenquimais

NADPH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

NASH - Esteato-Hepatite Não Alcoólica

NF- κ B - Fator nuclear kappa B

ONU - Organização das Nações Unidas

PGC1 α - Proteína codificada pelo gene 1 alfa

PGC1 β - Proteína codificada pelo gene 1 Beta

PROB - Probiótico

ROS - Excesso de espécies reativas de oxigênio

SIRT1 - Sirtuina 1

SOD- Superóxido dismutase

TA - Tecido Adiposo

TAS - Tecido adiposo subcutâneo

TAV - Tecido adiposo Visceral

TG - Triglicerídeos

TH - Tecido Hepático

TNF-alfa - Fator de Necrose tumoral-alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 TECIDO ADIPOSEO	13
1.1.1 TECIDO ADIPOSEO BRANCO E MARROM	16
1.2 TECIDO HEPÁTICO	18
1.3 ESTRESSE OXIDATIVO	22
1.4 MICROBIOTA INTESTINAL	25
1.5 PROBIÓTICOS	26
1.5.1 Lactobacillus rhamnosus LB1.5	29
3. JUSTIFICATIVA	30
4. HIPÓTESE	31
5. OBJETIVO	31
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
6. ARTIGO CIENTÍFICO	33
7. CONCLUSÃO GERAL	58
8. PERSPECTIVAS	58
9.REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	59
10.ANEXOS	71
10.1 ANEXO I. PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DO CEUA	72
10.2 CURRÍCULO LATTES	77

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, com o estilo de vida moderno, resultante da falta de tempo para o preparo e consumo de alimentos frescos, bem como do aumento do consumo de alimentos processados e ultraprocessados, como os “*fast food*”, sendo uma alternativa mais rápida e prática. Apesar de serem considerada uma alternativa com menor custo para muitas famílias que se encontram em situação de fragilidade financeira e insegurança alimentar¹, alimentos ultraprocessados como, bebida achocolatada, iogurte com sabor, salgadinho, bolacha salgada, biscoito recheado, embutidos, entre outros², possuem altos índices de sódio, gordura e carboidratos simples. Além disso, esses tipos de alimentos fornecem uma maior sensação de saciedade, e possuem um custo inferior ao comparado a alimentos *in natura* ou alimentos minimamente processados como, ovo, pescado, carne bovina, e frango³.

Neste contexto, tem sido observado um aumento no consumo de dietas hiperlipídicas, juntamente com excesso em açúcar, ácidos graxos saturados e ácidos graxos trans, e altos níveis de sódio. Em virtude desse comportamento, o consumo de alimentos favoráveis à manutenção da nossa saúde tem se mostrado diminuído^{4,5}.

As mudanças metabólicas associadas à dieta mencionada anteriormente são significativamente influenciadas pelo tecido adiposo (TA)^{7,8,9}, uma vez que é nele que surgem as principais disfunções fisiopatológicas associadas a um perfil obesogênico, como resistência à insulina, metainflamação, resistência à leptina e dislipidemia^{10,11}. Com base nessa premissa, é importante compreender também as consequências da *High Fat Diet* (HFD) no Tecido Hepático (TH), um órgão que sofre significativamente com os efeitos da HFD, como por exemplo o desencadeamento da Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD), uma vez que suas funções estão intimamente ligadas à homeostase metabólica, assim como o TA^{12,13}.

Neste estudo, optamos como modelo animal o uso de camundongos da linhagem C57BL/6 para avaliar o efeito da HFD no TH e no TA devido à sua propensão natural para o desenvolvimento de um perfil obesogênico e MAFLD, mimetizando características observadas nos seres humanos^{14,15}.

1.1 TECIDO ADIPOSEO

O TA é distribuído de duas formas: visceral (TAV) e subcutâneo periférico (TAS). O TAV localiza-se abaixo da musculatura do abdômen e próximo de órgãos vitais, como TH, pâncreas e rins, já o TAS localiza-se nas regiões periféricas do corpo, sob a pele¹⁶. Este tecido é um órgão diversificado com uma função vital no armazenamento de energia do organismo, composto principalmente por adipócitos, células especializadas em armazenar lipídios sem comprometer sua integridade, prevenindo assim o acúmulo anormal de lipídios em outros órgãos. Adicionalmente, o TA contém todas as enzimas e proteínas reguladoras necessárias para colaborar juntamente com o TH na síntese de ácidos graxos (AG) e triglicerídeos (TG). Durante a superalimentação, baseada em uma dieta rica em gordura e calorias, o excesso de nutrientes é armazenado como lipídios, levando ao acúmulo de TG nos adipócitos. A sobrecarga das células do TA impede a metabolização dos TG pelas células, resultando em um aumento sérico de lipídios e hipertrofia dos adipócitos¹⁷.

O TA desempenha funções imunológicas e hormonais conforme ilustrado na Figura 1¹³.

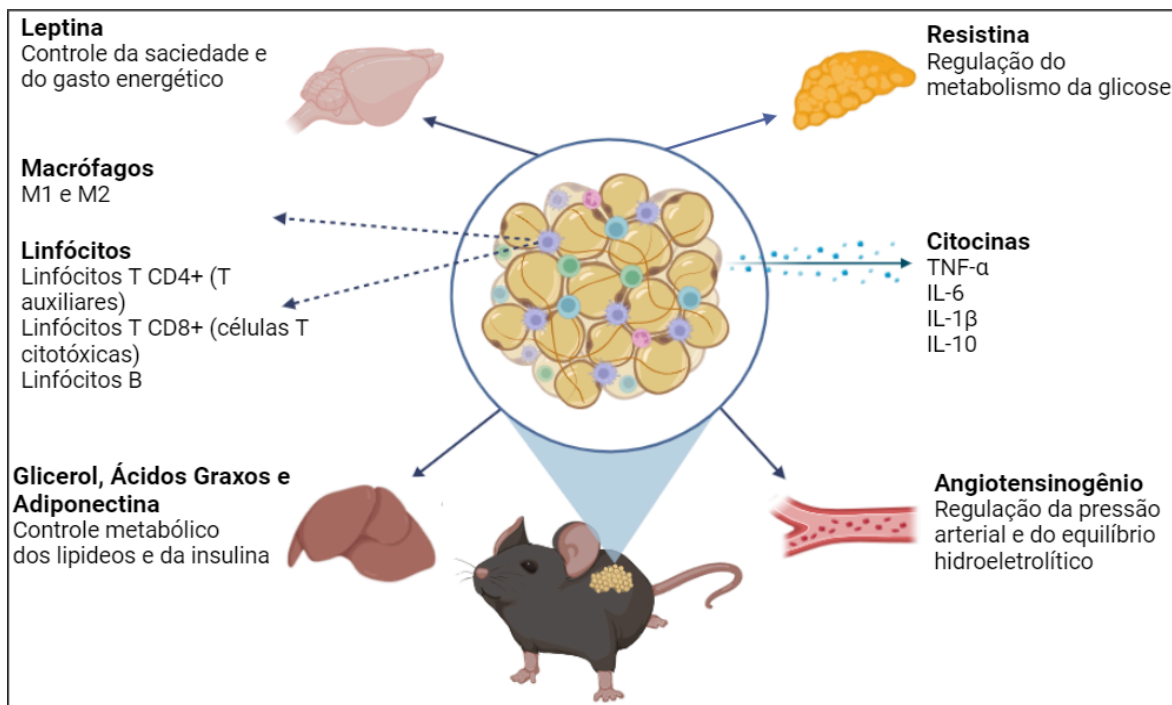


Figura 1: Ilustração esquemática das funções do tecido adiposo (Fonte própria autora).

A ativação crônica de baixo grau do sistema imunológico inato, induzida pela obesidade, contribui para um papel no desenvolvimento do quadro de metainflamação⁶. Os adipócitos são uma fonte significativa de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 β (IL-1 β). Estas citocinas são secretadas principalmente por adipócitos localizados no TAV, que está fortemente associado à resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e desenvolvimento de doenças metabólicas, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares^{18,19}.

A liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo TA é mediada por vários mecanismos, incluindo estresse de retículo endoplasmático devido à expansão do tecido adiposo, hipóxia tecidual devido à inadequada vascularização, e ativação de células imunes residentes no TA, como macrófagos e linfócitos T. Além disso, a presença de adipócitos senescentes tem sido implicada na secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias^{20,21}.

O TNF- α é uma citocina imunomodulatória e pró-inflamatória, e seus níveis se correlacionam com o grau de adiposidade. Seus efeitos biológicos ocorrem através da ligação aos receptores de TNF presentes na superfície celular. Isso desencadeia a ativação de vias de sinalização intracelular, como a via NF- κ B (fator nuclear kappa B) e a via MAP quinase (proteína quinase ativada por mitógeno). A ativação das vias de sinalização do TNF- α resulta na indução da expressão gênica de várias moléculas pró-inflamatórias, incluindo outras citocinas como IL-6 e IL-1 β , bem como moléculas de adesão e quimiocinas que promovem a migração de células imunes para o tecido adiposo. Como mencionado por Weisberg et al. (2006), o aumento dos níveis de TNF- α na obesidade está associado ao aumento da infiltração do tecido adiposo por macrófagos M1²². Esses macrófagos ativados secretam ainda mais TNF- α , formando um ciclo vicioso de inflamação. O TNF- α também interfere na via de sinalização da insulina, promovendo a fosforilação negativa de substratos de insulina, como o receptor de insulina e o IRS-1 (substrato do receptor de insulina-1), levando à resistência à insulina e disfunção metabólica²³. Portanto, a cascata do TNF- α desempenha um papel fundamental na amplificação e perpetuação da inflamação no TA, contribuindo assim para a patogênese de distúrbios metabólicos associados à obesidade, como resistência à insulina, diabetes tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares²⁴. Contudo, a IL-6 exerce diversas funções como citocina multifacetada, desempenhando papéis essenciais na regulação do sistema imunológico, metabolismo e tecidual²⁵. Sua síntese é realizada por uma variedade de células, tais como linfócitos, monócitos, macrófagos, fibroblastos e o TA, desempenhando um papel crucial na intercomunicação entre diferentes células e órgãos. A expressão do gene IL-6 é regulada por uma série de vias de sinalização intracelular. Duas das principais vias envolvidas são a via do NF- κ B e a via JNK/proteína ativadora-1 (JNK/AP-1)^{26,27}. Estas vias de sinalização são ativadas por diversos estímulos, como o lipopolissacarídeo (LPS), AGL, altos níveis de glicose e espécies reativas de oxigênio (ROS), que são frequentemente encontrados em condições de estresse metabólico e inflamação²⁸.

A ativação dessas vias de sinalização leva à transcrição e expressão aumentada do gene IL-6, resultando em níveis elevados desta citocina

pró-inflamatória. Uma vez secretada, a IL-6 pode exercer efeitos locais no tecido adiposo, promovendo a inflamação e a resistência à insulina, bem como efeitos sistêmicos, afetando órgãos distantes e contribuindo para a regulação do metabolismo energético e a resposta imunológica do organismo²⁹.

Portanto, a IL-6 desempenha um papel crucial na interação entre o tecido adiposo e outros órgãos, influenciando a resposta inflamatória e metabólica em todo o organismo, o que tem implicações importantes na fisiopatologia de doenças metabólicas e inflamatórias, como a obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares^{30,31,32}.

1.1.1 TECIDO ADIPOSEO BRANCO E MARROM

O TA unilocular, também conhecido como gordura branca, é o mais abundante em nosso organismo, sendo responsável pelo armazenamento de gordura. O tecido adiposo multilocular, conhecido como gordura marrom, é mais prevalente em recém-nascidos e menos comum na vida adulta e na meia-idade,¹⁴ estando associado à termogênese adaptativa, que regula a temperatura corporal central, a deposição de gordura e desempenha um papel significativo no equilíbrio energético geral do organismo³³.

Com base nos estudos de Lee JH et al. (2019)³⁴, as mitocôndrias desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase energética nos tecidos metabólicos, destacando sua importância no TA. Nos adipócitos do TA unilocular, as mitocôndrias são caracterizadas por sua forma alongada e fina, variando em quantidade. Por outro lado, as mitocôndrias no tecido adiposo multilocular tendem a ser mais numerosas e maiores, formando aglomerados compactos junto aos capilares sanguíneos. Em contrapartida, as mitocôndrias nos adipócitos do TA unilocular exibem menor densidade em comparação com o TA multilocular, e também mostram menor expressão de enzimas relacionadas à oxidação de ácidos graxos, como a acil-CoA desidrogenase por exemplo, considerando que esta reação é fundamental no metabolismo dos lipídios, uma vez que a acil-CoA catalisa a etapa inicial da β -oxidação mitocondrial de ácidos

graxos de cadeia longa, os ácidos graxos são então quebrados em unidades menores para produção de energia³⁵. Deste modo sugerindo que a atividade de oxidação de ácidos graxos no TA unilocular é inferior à observada no TA multilocular^{36,37}.

Estudos experimentais buscam elucidar o processo denominado de *browning*, ou seja, o escurecimento do TA branco para o marrom³⁸, do qual pode ser encontrado na literatura como TA bege ou *brite*. Este processo é desencadeado por uma variedade de estímulos sem tremores e de capacidade metabólica, incluindo alterações metabólicas associadas à idade e dieta³⁹, bem como exposição ao frio, deste modo evidenciando a plasticidade do TA. Durante esse processo, adipócitos semelhantes aos do TA marrom emergem no TA branco, exibindo um aumento no número de mitocôndrias e gotículas lipídicas multiloculares^{40,41}.

A capacidade de *browning* varia entre os diferentes depósitos de tecido adiposo branco, sendo o TAS mais suscetível a esse fenômeno do que o TAV^{42,43}. Essa disparidade pode ser atribuída às diferenças de densidade entre os dois tipos de tecido adiposo, com o TAS geralmente apresentando uma densidade de células adiposas maior do que o TAV. No entanto, o TAS também demonstra uma maior propensão celular para passar pelo processo de *browning*. Além disso, as variações na resposta aos estímulos nervosos, influenciadas pela localização dos depósitos de gordura, desempenham um papel importante nessa disparidade. Enquanto o TAV está situado em uma região mais interna do corpo, o TAS está localizado em áreas mais periféricas, o que os expõe a diferentes estímulos ambientais. Além disso, a vascularização também varia entre os depósitos de gordura, com o TAS muitas vezes apresentando um suprimento sanguíneo mais robusto. Isso pode facilitar a entrega de nutrientes e oxigênio necessários para sustentar o aumento da atividade metabólica associada ao processo de *browning*⁴⁴.

Neste cenário de atividade celular, especialmente no que diz respeito à atividade mitocondrial do TA, Puigserver et al. (1999)⁴⁵ destacaram o papel crucial dos coativadores transcrpcionais, como a proteína codificada pelo gene 1 alfa

(PGC1 α) e a proteína codificada pelo gene 1 beta (PGC1 β), na regulação da biogênese mitocondrial em ambos os tipos de TA, branco e marrom^{46,47}.

1.2 TECIDO HEPÁTICO

O TH desempenha múltiplas funções essenciais no metabolismo energético, influenciando a produção de energia e metabólitos necessários para outros tecidos. Essas funções englobam o armazenamento de nutrientes, a regulação dos níveis glicêmicos através da produção hepática de glicose e do armazenamento de glicogênio, possuem como função o metabolismo de lipídios, além da detoxificação de substâncias nocivas e da produção de bile. A sua capacidade de regular o equilíbrio energético e metabólico é crucial para a manutenção da saúde e da homeostase corporal⁴⁸. A desregulação de qualquer uma dessas vias pode levar a disfunções metabólicas, das quais podem contribuir para o surgimento de resistência à insulina (RI) e desenvolvimento de MAFLD⁴⁹.

A MAFLD é a causa mais comum de doença hepática em todo o mundo e carece de tratamentos com aprovação clínica. Entre os fatores agravantes da MAFLD, destaca-se um estado de inflamação crônica de baixo grau, característica proeminente da obesidade, que pode agravar tanto a MAFLD quanto a DM2. Nesse contexto, mecanismos endógenos que lidam com a inflamação sistêmica e, conseqüentemente, com a fibrose hepática, são vistos como possíveis formas de alívio para essas condições⁵⁴. Por exemplo, o sistema antioxidante, vias anti-inflamatórias, reparo tecidual, autofagia e a produção de resolvinas e lipoxinas estão envolvidos na resolução da inflamação e na promoção da homeostase do TH⁵⁰⁻⁵³.

A patogênese da MAFLD tem sido explicada através da "teoria dos dois golpes". O primeiro está relacionado ao acúmulo de triglicerídeos no fígado, que gera resistência à insulina e resulta em esteatose hepática quando os níveis de ácidos graxos hepáticos ultrapassam 5%. O segundo golpe consiste na ativação de vias inflamatórias e adipocinas, culminando eventualmente em disfunção

mitocondrial e dano oxidativo. Essas alterações, por fim, promovem lesões nos hepatócitos e agravam a RI^{54,55}. Com base nessas perspectivas os critérios para a determinação do diagnóstico de MAFLD baseiam-se em evidências de esteatose hepática em mais de 5% do hepatócitos, como mencionado anteriormente, além de um dos três critérios a seguir: (i) obesidade, (ii) DM2 ou (iii) evidência de desregulação metabólica, como: hipertensão arterial; aumento dos valores de perfil lipídico; pré-diabetes; aumento da circunferência da cintura; e elevação da proteína C reativa. Importante destacar que tais critérios são considerados na ausência de consumo significativo de álcool⁵⁶.

Os espectros de agravamento da MAFLD envolvem acúmulo de gordura no fígado, inflamação hepática não relacionada ao álcool (NASH), formação de tecido cicatricial (fibrose) e estágio avançado de cicatrização (cirrose). Considerada uma expressão da síndrome metabólica no fígado, aproximadamente 10% dos pacientes com MAFLD desenvolvem NASH, e de 8 a 26% dos pacientes com NASH avançam para a cirrose. Esses pacientes enfrentam alto risco de câncer hepático, hipertensão no sistema venoso do fígado, sangramento no trato gastrointestinal, acúmulo de líquido na cavidade abdominal (ascite) e insuficiência hepática⁵⁷.

Os principais estágios da MAFLD estão ilustrados na Figura 2 são:

(i) Esteatose simples: Consiste em um estágio inicial da MAFLD, caracterizado pelo acúmulo de gordura no TH (esteatose hepática) sem evidência de inflamação significativa, lesão celular ou fibrose.

(ii) Esteatohepatite não alcoólica (NASH): Identificada como a fase mais avançada da MAFLD, a NASH é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado acompanhado por inflamação e lesão das células hepáticas. Essa inflamação pode resultar em fibrose hepática, uma progressão para cicatrização do tecido hepático e, em última instância, desenvolver-se em cirrose. A NASH é uma condição mais grave que pode evoluir para doença hepática avançada e complicações graves, como insuficiência hepática e câncer hepático.

(iii) Fibrose hepática: Caracterizada pela consequência da cicatrização do TH em resposta a lesões crônicas, como as causadas pela inflamação associada à NASH. A fibrose é marcada pelo acúmulo de tecido conjuntivo (cicatricial) no fígado, podendo comprometer a função hepática normal. A intensidade da fibrose pode variar de leve a grave, conforme o estágio da doença.

(iv) Cirrose: Representa o estágio mais avançado da MAFLD, caracterizado por cicatrizes extensas no TH que prejudicam gravemente sua função. Na cirrose, as áreas normais do TH são substituídas por tecido cicatricial, levando a complicações graves, como ascite (acúmulo de líquido no abdômen), encefalopatia hepática (disfunção cerebral devido à insuficiência hepática), varizes esofágicas e risco aumentado de câncer no TH. A cirrose é uma condição grave que pode levar à insuficiência hepática e, em casos avançados, requer transplante de fígado para tratamento.

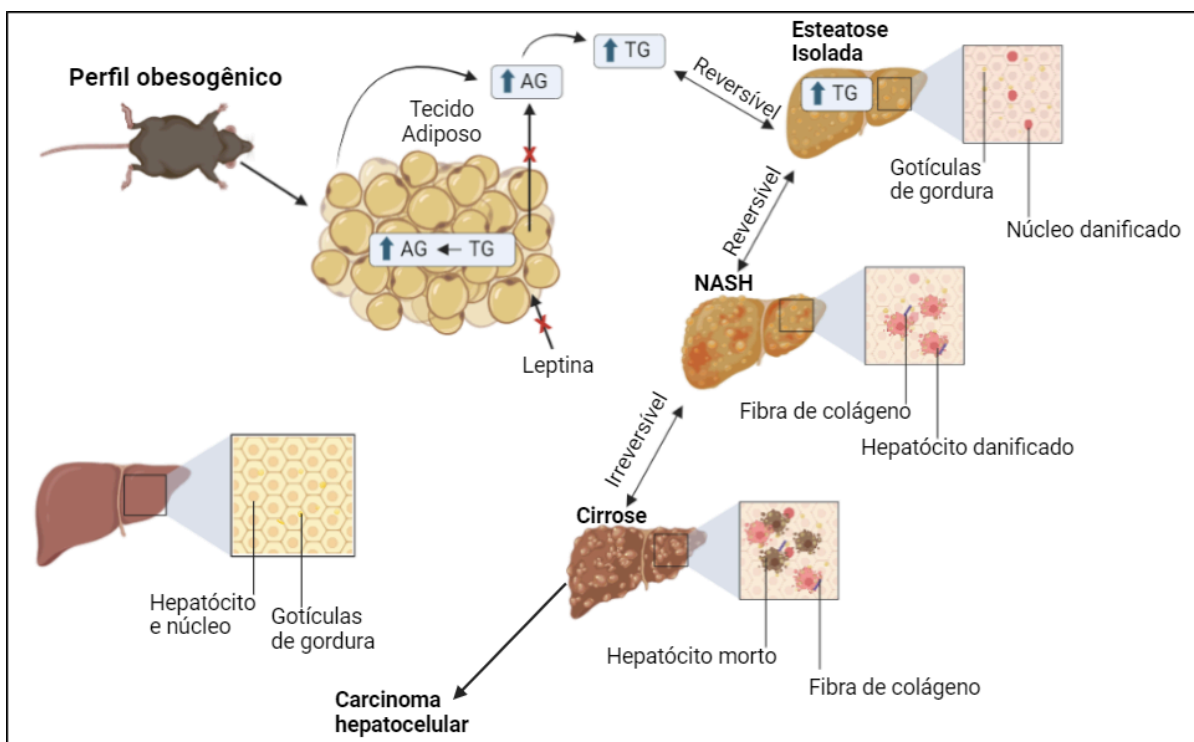


Figura 2: Ilustração dos estágios da doença hepática (Fonte própria autora).

A progressão da MAFLD até o quadro cirrótico traz complicações graves, como ascite, encefalopatia hepática e risco aumentado de câncer no fígado, muitas vezes exigindo um transplante hepático para tratamento. Essa progressão destaca a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado da MAFLD para evitar complicações graves e melhorar os desfechos clínicos⁵⁸.

No âmbito das alterações do TH é crucial destacar o papel das proteínas e citocinas inflamatórias como mediadoras da inflamação, fibrose, cirrose e no desenvolvimento de MAFLD. Dentre elas destacamos o TNF- α , IL-6 e Sirtuina 1 (SIRT-1), que na literatura são sugeridos como potenciais biomarcadores para o diagnóstico da MAFLD, e alvos terapêuticos promissores⁵⁹.

Tanto o TNF- α quanto o IL-6 são reconhecidos pelo seu papel nos processos inflamatórios e são componentes essenciais do conjunto de moléculas que impulsionam a evolução e agravamento da MAFLD. Essas citocinas pró-inflamatórias são produzidas em resposta ao aumento da sinalização do fator de transcrição NF- κ B durante a esteatose hepática. A ativação do NF- κ B leva à produção aumentada de TNF-alfa e IL-6, entre outros mediadores pró-inflamatórios⁶⁰.

No contexto da *Sirt1*, uma desacetilase de proteínas conservada dependente de NAD(+), sua importância está fortemente ligada ao metabolismo celular, especialmente na regulação metabólica do fígado. Durante o período de jejum, a *Sirt1* desempenha um papel crucial na modulação das vias metabólicas, facilitando a gliconeogênese e promovendo a oxidação de AG. Além disso, ela exerce controle sobre a expressão gênica envolvida na síntese de lipídios e colesterol, contribuindo para prevenir o desenvolvimento de esteatose hepática⁶¹.

A *Sirt1* também desempenha um papel importante na modulação da inflamação, inibindo a atividade do NF- κ B e interagindo com os Grupo de Proteínas de Alta Mobilidade do grupo 1 (HMGB1). Isso leva à redução da expressão de genes inflamatórios e à diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α . Deste modo, a *Sirt1* atua como um

regulador da resposta inflamatória, sugerindo seu potencial como alvo terapêutico para condições inflamatórias⁶².

Outro mecanismo de importante de atuação da *Sirt1* é o seu papel antioxidante, que se manifesta por diferentes mecanismos, entre eles a sinalização via macrófagos, do qual aumenta a expressão de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase de manganês (MnSOD) e os níveis de glutathione (GSH), com tudo modulando a atividade da proteína quinase c-Jun N-terminal (JNK). Essas ações ajudam a reduzir os danos causados pelo estresse oxidativo durante lesões hepáticas⁶³.

1.3 ESTRESSE OXIDATIVO

Em 1985, Sies definiu o estresse oxidativo como desequilíbrio do sistema pró-oxidante/antioxidante, em favor dos pró-oxidantes, levando ao dano potencial⁶⁴. O estresse oxidativo (EO) ocorre quando as espécies reativas de oxigênio (EROs) não são contrabalançadas pela ação das defesas antioxidantes, como, por exemplo, pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPX), como representado na figura 3. Pode ocorrer também por uma perturbação do equilíbrio redox das células⁶⁵. Os oxidantes também podem ser gerados por diferentes tipos de radiações, como raio-X, ultrassom e micro-ondas⁶⁶.

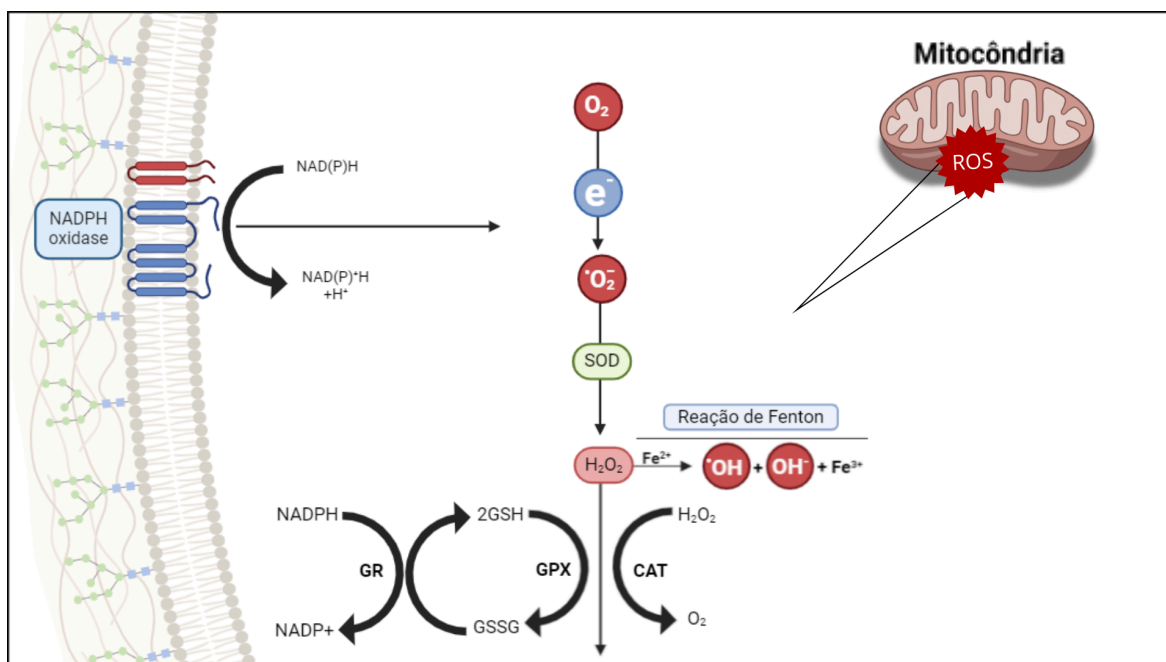


Figura 3: Representação da formação de ROS a partir da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase e das mitocôndrias e os mecanismos envolvidos na remoção de ROS. NADPH oxidase; SOD: superóxido dismutase; CAT: catalase; GPX: glutatona peroxidase; e⁻: elétron; GR: glutatona redutase; e GSSG: Glutatona oxidada. (Fonte Própria autora).

O EO afeta proteínas, lipídios e o ADN, podendo levar à citotoxicidade⁶⁷. Sabe-se que a deterioração da capacidade de defesa antioxidante está associada ao declínio da função celular bem como a diversas patologias (como doenças cardiovasculares e câncer) e senescência^{68,69}.

O sistema de defesa antioxidante das células pode ser enzimático e não-enzimático. Em relação às defesas enzimáticas, a SOD, a CAT e a GPX são

enzimas essenciais na defesa celular contra o estresse oxidativo, protegendo as células contra danos causados por espécies reativas⁷⁰.

Quanto às defesas não-enzimáticas podemos destacar as vitaminas. A vitamina E na forma α -tocoferol possui potente efeito antioxidante e está presente em diversos alimentos consumidos na dieta, como em óleos vegetais, cereais e leguminosas⁷¹. Há o ácido ascórbico, conhecido como vitamina C, também um eficiente antioxidante e está presente nos processos de regeneração do α -tocoferol⁷². Somando-se aos demais antioxidantes não-enzimáticos há o β -caroteno (precursor da vitamina A), abundante em frutas e vegetais amarelo-laranjados⁷³.

Além da relação entre a dieta rica em gordura e o EO, estudos destacam que um perfil obesogênico em si está fortemente associado a um estado de desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes no organismo, caracterizado por uma série de alterações metabólicas e fisiológicas. Essas alterações incluem o aumento da produção de EROs e a diminuição da atividade antioxidante do organismo. Como resultado, ocorre uma sobrecarga de radicais livres que podem danificar lipídios, proteínas e ADN, levando a danos celulares e inflamação crônica de baixo grau. Vários estudos têm documentado esse desequilíbrio oxidativo em indivíduos que se enquadram em um perfil obesogênico⁷⁴. Pesquisas realizadas por (Karaouzene et al., 2011)⁷⁵, (Warolin et al., 2013)⁷⁶, (Kaur et al., 2014)⁷⁷ corroboram a presença de marcadores de EO nestes pacientes, indicando uma maior produção de ROS e uma diminuição dos níveis de antioxidantes endógenos.

Por um lado, a ingestão excessiva de gordura na dieta e o aumento do TA podem desencadear a produção de EROs, comprometendo os mecanismos antioxidantes do corpo. Em contrapartida, o estado inflamatório crônico inerente à obesidade pode iniciar um ciclo prejudicial de EO, agravando ainda mais as complicações metabólicas e cardiovasculares associadas à condição.

Quando são considerados os aspectos dietéticos, também são observados impactos no TH. (Baiges-Gay et al., 2021)⁷⁸ evidenciaram que uma dieta HFD resultou em um aumento significativo nas concentrações séricas de colesterol e ocasionou danos na estrutura global dos hepatócitos, indicando lesões hepáticas. Essas lesões hepáticas podem desencadear EO no TH devido ao acúmulo de lipídios no mesmo, levando à produção excessiva de EROs e à redução dos mecanismos antioxidantes. O EO subsequente pode contribuir para a inflamação hepática e para a progressão da MAFLD para NASH e outras condições hepáticas⁷⁹.

1.4 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal (MI) é composta por diversos microorganismos que estabelecem uma relação simbiótica benéfica com o hospedeiro. A constituição da MI possui uma complexa variação entre os indivíduos, por conta de diversos fatores, tais como, fatores ambientais, geográficos, dietéticos, genéticos, tipo de parto e até mesmo se o indivíduo foi amamentado ou não^{80,81}.

Pesquisas recentes destacam a capacidade da MI em desempenhar um papel fundamental na homeostase energética, na regulação metabólica e imunológica, além de influenciar na modulação da inflamação, permeabilidade intestinal, metabolismo da glicose, gasto energético, oxidação e síntese de ácidos graxos⁸².

Essa complexa rede de interações é mediada pelos metabólitos produzidos pela MI, permitindo uma comunicação eficaz com órgãos distais do hospedeiro. Estes caminhos de comunicação desempenham um papel crucial no equilíbrio fisiológico do organismo. A MI emerge como um elemento chave no entendimento do desenvolvimento de doenças metabólicas, como a obesidade, diabetes mellitus tipo 2, aterosclerose, e MAFLD⁸³.

O mecanismo exato pelo qual a MI contribui para a ocorrência destas doenças ainda não está exatamente estabelecido. Entretanto, o que se sabe é que existe uma relação da disbiose, ou seja desregulação da MI, e o

agravamento destes quadros patológicos. Além disso, sugere-se as principais rotas sob influência da MI que poderiam contribuir são a oferta de calorias extras, consumo excessivo de AGCC, aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL), lipogênese, aumento da permeabilidade intestinal, entre outras⁸⁴. Contudo, pesquisas recentes demonstram que níveis aumentados de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e outras bactérias produtoras de AGCC podem prevenir o desenvolvimento de obesidade em humanos e roedores⁸⁵.

Devido ao seu impacto na saúde metabólica, as intervenções terapêuticas envolvendo a MI tem se tornado um alvo promissor na busca por restabelecer o equilíbrio metabólico. Compreender as complexas interações entre a microbiota intestinal e o organismo hospedeiro é essencial para desenvolver estratégias eficazes de promoção da saúde e prevenção de doenças metabólicas, abrindo novas perspectivas para a abordagem clínica dessas condições^{86,87}.

1.5 PROBIÓTICOS

Probióticos (PROBs) são agentes biológicos vivos não patogênicos administrados com a finalidade de otimizar o equilíbrio microbiano, predominantemente no trato gastrointestinal. Compreendem organismos como a levedura *Saccharomyces boulardii* e bactérias como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Estão sujeitos a regulação como suplementos dietéticos e alimentos⁸⁸.

Alimentos probióticos são aqueles que contêm microrganismos vivos, como citados anteriormente, que conferem benefícios à saúde, particularmente ao sistema digestivo. Tais microrganismos contribuem para a homeostase da flora intestinal, promovendo uma eficiente digestão e absorção de nutrientes, fortalecendo a imunidade e prevenindo condições gastrointestinais adversas⁸⁹.

Esses alimentos englobam produtos lácteos, tais como leite azedo/fermentado, iogurte, queijo, manteiga/creme, sorvete e fórmulas infantis. Os probióticos são utilizados como cultura starter (preparação inicial de

microrganismos utilizada para iniciar a fermentação em processos alimentares), seja de forma isolada ou em conjunto com starters tradicionais, ou então incorporados aos produtos lácteos após o processo de fermentação. Sua presença confere diversas características funcionais ao produto, como melhor aroma, sabor e textura, além de oferecer propriedades promotoras de saúde⁹⁰.

Com base em dados apresentados por (Da Silva et al.,2021)⁹¹ e (Granato et al., 2010)⁹², no Brasil há um mercado crescente de produtos alimentícios PROBs. Os consumidores brasileiros estão cada vez mais conscientes sobre os benefícios destes produtos para a saúde. Neste sentido, a indústria alimentícia vem acompanhando essa tendência, oferecendo diferentes alternativas de produtos alimentares deste nicho^{93,34}.

Em resposta à crescente demanda por produtos contendo PROBs na indústria alimentícia, tornou-se evidente a necessidade de regulamentar sua utilização. Em conformidade com a Resolução nº 18/1999, publicada pela ANVISA⁹⁵, a qual visa à validação científica e à prevenção de informações enganosas aos consumidores, as alegações associadas aos PROBs podem descrever seu impacto fisiológico no organismo, a promoção da saúde e a redução do risco de doenças. Os alimentos contendo PROBs devem ser categorizados como alimentos com alegações de propriedades funcionais ou de saúde, ou como substâncias bioativas e probióticos isolados. Para tal categorização, são necessárias informações detalhadas sobre o micro-organismo utilizado, incluindo sua identificação, de acordo com a nomenclatura binomial mais atual, origem, produção de toxinas e perfil de resistência a antimicrobianos, entre outros aspectos por meio da apresentação de documentos técnicos ou estudos científicos. Além disso, é imprescindível a apresentação de evidências de eficácia por meio de estudos clínicos robustos, randomizados e controlados, que comprovem a relação entre o consumo do produto e os efeitos funcionais propostos. As alegações relacionadas à saúde devem ser respaldadas por estudos epidemiológicos. A viabilidade dos micro-organismos até o final da validade do produto também deve ser demonstrada. A ausência de qualquer informação requerida deve ser devidamente justificada para avaliação da

ANVISA. As empresas devem fornecer estudos científicos que sustentem as alegações feitas, incluindo ensaios clínicos e estudos epidemiológicos, e a ANVISA pode solicitar informações adicionais para garantir a segurança e eficácia do produto. As alegações devem ser transparentes, corretas e claras, evitando qualquer possibilidade de engano ao consumidor. A rotulagem dos produtos deve refletir as alegações aprovadas pela ANVISA, e qualquer divulgação não autorizada é proibida. A Resolução nº 241, de 26 de julho de 2018, publicada pela ANVISA⁹⁶, onde fortalece e estabelece os critérios adicionais para garantir a segurança e os benefícios à saúde desses produtos, tornando a regularização imperativa e definindo requisitos para a rotulagem obrigatória de alimentos embalados, incluindo informações nutricionais e alegações sobre propriedades nutricionais ou de saúde. Contudo pesquisas envolvendo estudos em animais^{97,98,99} e ensaios clínicos em humanos sobre o uso de PROBs em indivíduos com perfil obesogênico, e síndrome metabólica, demonstraram melhorias significativas nos seguintes parâmetros: massa gorda corporal; peso corporal; índice de massa corporal (IMC); circunferência abdominal; índice glicêmico; melhora no TAV, e no grau de esteatose hepática^{100,101}, assim como efeitos positivos no EO¹⁰². Em suma, com base nessas pesquisas, tem sido consistentemente demonstrado efeitos benéficos na redução de peso e demais aspectos metabólicos através de intervenção com PROBs isolados ou combinados com demais intervenções alternativas¹⁰³. Entre as cepas de PROBs mais amplamente empregadas em alimentos funcionais e suplementos dietéticos, destacam-se as de *Bifidobacterium*¹⁰⁴ e *Lactobacillus*¹⁰⁵.

Os benefícios relatados anteriormente são resultado do papel dos PROBs na regulação da MI através de suplementação alternativa¹⁰⁶. Desta forma abrem-se caminhos para o avanço de soluções alimentares funcionais no combate às alterações metabólicas negativas causadas por uma alimentação HFD, assim explorando o potencial terapêutico dos PROBs para melhorar a saúde do hospedeiro^{107,108}.

Dentre os recursos disponíveis para obtenção de PROBs, ressalta-se o uso do leite de búfala, destacado por (Vargas et al., 2021)¹⁰⁹ como apresentando

um notável potencial inovador e de promoção da saúde. Isso se deve ao fato de que o leite de búfala é um produto extremamente nutritivo, com níveis mais elevados de gordura, proteínas, minerais e sólidos totais em comparação com o leite de vaca¹¹⁰. Nesse sentido, é crucial ressaltar a necessidade de pesquisa e exploração da capacidade probiótica dos alimentos derivados do leite de búfala. Tal iniciativa visa não apenas ampliar a diversidade de opções no mercado, mas também enriquecer o leque de produtos alimentícios PROBs disponíveis para os consumidores¹¹¹.

1.5.1 *Lacticaseibacillus rhamnosus* LB1.5

Sob essas circunstâncias cabe frisar a importância da MI para a saúde de seu hospedeiro e como os microrganismos probióticos podem impactar positivamente a saúde quando administrados regularmente e em quantidades adequadas. Bactérias probióticas podem fazer parte de produtos fermentados e sua importância funcional está associada principalmente aos seus metabólitos¹¹². Para que uma nova cepa seja considerada segura para o consumo humano são necessários testes *in vitro* antecedendo testes *in vivo*. A inocuidade é testada através da verificação da presença dos fatores de virulência e a suscetibilidade antimicrobiana¹¹³, além dos testes de tolerância gastrointestinal, sobrevivência aos sais biliares e a adesão ao trato gastrointestinal¹¹⁴.

O estudo de (Breyer et al., 2021), analisou 65 cepas de leite de búfala cru de duas indústrias de laticínios, resultando na identificação de 11 cepas com potencial PROB. A utilização conjunta de diversas técnicas de identificação possibilitou uma maior precisão na determinação das cepas, utilizando a técnica de Ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF) e sequenciamento parcial do gene 16S. A análise das relações genéticas entre as cepas revelou a existência de diferentes grupos de bactérias, sendo consideradas pelo estudo potenciais PROB, entre eles destaca-se o *Lacticaseibacillus rhamnosus* LB1.5 ordenado ao grupo de *Lactobacillus*.

Esta cepa demonstrou diversas características importantes para a escolha de um potencial PROB, dentre elas:

(i) Demonstrou atividade proteolítica quando cultivado em ágar de leite, visto que tal atividade é fundamental para muitos processos biológicos, incluindo

a digestão de proteínas, o metabolismo de aminoácidos e a regulação de vias metabólicas.

(ii) Revelou resultados positivos em relação à adesão às células epiteliais Caco-2, adesão a células epiteliais é uma característica importante para PROBs, pois indica a capacidade de colonizar e interagir com o revestimento intestinal, deste modo, sugerindo sua habilidade de formar uma barreira protetora no intestino.

(iii) Habilidades de autoagregação, o que indica sua persistência no trato gastrointestinal e coagregação, indicando sua capacidade de competir com microrganismos potencialmente prejudiciais.

(iv) Tolerância *In vitro* às condições gastrointestinais, inicialmente, mimetizando as condições gastrointestinais *in vivo*. Primeiramente simulando o ambiente ácido do estômago, caracterizado por um pH extremamente baixo devido à presença de ácido clorídrico. A avaliação da viabilidade celular foi realizada após essa exposição, visando determinar se as células bacterianas conseguem sobreviver ou são afetadas pelo ambiente ácido. Em seguida, simula-se a passagem pelo intestino delgado, onde as condições são mais neutras e há a presença de enzimas digestivas. Nesse estágio, o *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 é exposto a um fluido intestinal simulado, potencialmente contendo enzimas digestivas e bile, replicando as condições fisiológicas do intestino delgado. Novamente, a viabilidade celular foi avaliada para determinar a resposta das células bacterianas a esse ambiente, demonstrando boa tolerância às condições a que foi exposta.

Em última análise, os resultados indicam que o *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 exibe características promissoras para sua aplicação como probiótico, devido às suas propriedades positivas mencionadas anteriormente, com base no estudo de Breyer et al. (2021).

3. JUSTIFICATIVA

O uso de probióticos tem ganhado destaque e está sendo amplamente investigado devido ao seu potencial de reduzir a produção de mediadores

inflamatórios, influenciar vias de sinalização celular e alterar a expressão de determinados genes. Considerando esse contexto, nosso trabalho se propõe a estudar as alterações que a dieta e a suplementação com o probiótico podem causar na morfologia, metabolismo e expressão gênica do tecido adiposo e tecido hepático na fase adulta de camundongos machos.

4. HIPÓTESE

A hipótese central deste estudo é de que a suplementação com probióticos será capaz de proteger o aparecimento de alterações metabólicas causadas pela alimentação rica em gordura ao longo da vida.

5. OBJETIVO

O propósito deste estudo foi examinar os efeitos da suplementação probiótica, especificamente a bactéria *Lactiseibacillus rhamnosus* LB1.5 proveniente do leite de búfala, na histomorfologia e estado redox do tecido adiposo e hepático, bem como na inflamação do tecido hepático de camundongos machos adultos, tratados com uma dieta rica em gordura (HFD).

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a histomorfologia do tecido adiposo e hepático;
- Avaliar o estado redox no tecido adiposo e hepático;
- Determinar expressão gênica do gene *Sirt 1* no tecido hepático.

9.REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. BRINKMAN, Henk-Jan et al. High food prices and the global financial crisis have reduced access to nutritious food and worsened nutritional status and health. **The Journal of nutrition**, v. 140, n. 1, p. 153S-161S, 2010. doi: [10.3945/jn.109.110767](https://doi.org/10.3945/jn.109.110767)
2. ARROYO, MARTIN. “Alimentação saudável.” Pan american health organization., 22 September 2021, Disponível em:< <https://www.paho.org/pt/topicos/alimentacao-saudavel>>. Acessado em: 6 de Janeiro de 2024.
3. SILVA FILHO OJ, Gomes Júnior NN. O amanhã vai à mesa: abastecimento alimentar e COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**. 2020. doi: [10.1590/0102-311X00095220](https://doi.org/10.1590/0102-311X00095220)
4. Pan american health organization. Modelo de perfil de nutrientes de la Organización Panamericana de la Salud. **Nutrient Profile Model**, Washington, DC, 2016. ISBN:[978-92-75-11873-3](https://www.paho.org/public/panam/communicables/2016/05/01/160921.html).
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ibge. Pesquisa nacional de saúde (2019): percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. **Brasil e grandes regiões, Rio de Janeiro**, p. 105, 2020. ISBN: [9786587201337](https://www.ibge.gov.br/publicacoes/pesquisa-nacional-de-saude).
6. LONGO, Michele et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 9, p. 2358, 2019. doi: [10.3390/ijms20092358](https://doi.org/10.3390/ijms20092358).
7. RHEINHEIMER J. Expressão do inflamassoma NLRP3 e do fator de lipólise CGI-58 na obesidade. **Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFRGS**; 2018. Disponível em:< <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/179726>>
8. CALABRO, Paolo et al. The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 9, n. 5, p. 450-460, 2008. doi: [10.2459/JCM.0b013e3282eee9a8](https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e3282eee9a8)
9. TAGLIARI, Eliane et al. The impact of the use of symbiotics in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in a rat model. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 30, p. 211-215, 2017. doi: [10.1590/0102-6720201700030011](https://doi.org/10.1590/0102-6720201700030011)
10. WHITE, Pollyanna AS et al. Model of high-fat diet-induced obesity associated to insulin resistance and glucose intolerance. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 57, n. 5, p. 339-345, 2013. doi: [10.1590/s0004-27302013000500002](https://doi.org/10.1590/s0004-27302013000500002).
11. HOWIE, G. J. et al. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. **The Journal of physiology**, v. 587, n. 4, p. 905-915, 2009. doi: [10.1113/jphysiol.2008.163477](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.163477)

12. PAUL, Alexandra et al. Comparing lipid remodeling of brown adipose tissue, white adipose tissue, and liver after one-week high fat diet intervention with quantitative Raman microscopy. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 124, n. 3, p. 382-395, 2023. doi: [10.1002/jcb.30372](https://doi.org/10.1002/jcb.30372)
13. BAE, Heekyong R. et al. Chronic inflammation in high-fat diet-fed mice: Unveiling the early pathogenic connection between liver and adipose tissue. **Journal of Autoimmunity**, v. 139, p. 103091, 2023. doi: [10.1016/j.jaut.2023.103091](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103091).
14. WHITE, Pollyanna AS et al. Modelo de obesidade induzida por dieta hiperlipídica e associada à resistência à ação da insulina e intolerância à glicose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 339-345, 2013. doi: [10.1590/S0004-27302013000500002](https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000500002)
15. LI, Jinglei et al. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. **Experimental animals**, v. 69, n. 3, p. 326-335, 2020. doi: [10.1538/expanim.19-0148](https://doi.org/10.1538/expanim.19-0148)
16. HERMSDORFF, Helen HM; MONTEIRO, Josefina BR. Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: where is the problem?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, p. 803-811, 2004. doi: [10.1590/s0004-27302004000600005](https://doi.org/10.1590/s0004-27302004000600005)
17. LONGO, Michele et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 9, p. 2358, 2019. doi: [10.3390/ijms20092358](https://doi.org/10.3390/ijms20092358)
18. TAUBE, Annika et al. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. **American journal of physiology-heart and circulatory physiology**, v. 302, n. 11, p. H2148-H2165, 2012. doi: [10.1152/ajpheart.00907.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00907.2011)
19. TANASE, Daniela Maria et al. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Journal of diabetes research**, v. 2020, 2020. doi: [10.1155/2020/3920196](https://doi.org/10.1155/2020/3920196)
20. ZATTERALE, Federica et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Frontiers in physiology**, v. 10, p. 505887, 2020. doi: [10.3389/fphys.2019.01607](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607)
21. SIDLES, Sara J. et al. High-fat diet alters immunogenic properties of circulating and adipose tissue-associated myeloid-derived CD45+ DDR2+ cells. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, 2019. doi: [10.1155/2019/1648614](https://doi.org/10.1155/2019/1648614)
22. WEISBERG, Stuart P. et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 1, p. 115-124, 2006. doi: [10.1172/JCI24335](https://doi.org/10.1172/JCI24335). doi: [10.1172/JCI24335](https://doi.org/10.1172/JCI24335)

23. HRNCIAR, J. et al. Relation between cytokines (TNF-alpha, IL-1 and 6) and homocysteine in android obesity and the phenomenon of insulin resistance syndromes. **Vnitřní lékařství**, v. 45, n. 1, p. 11-16, 1999. PMID:[10422520](#)
24. JAVAID, Hafiz Muhammad Ahmad et al. TNF α -induced NLRP3 inflammasome mediates adipocyte dysfunction and activates macrophages through adipocyte-derived lipocalin 2. **Metabolism**, v. 142, p. 155527, 2023. doi:[10.1016/j.metabol.2023.155527](#)
25. TANAKA, Toshio et al. Regulation of IL-6 in immunity and diseases. **Regulation of cytokine gene expression in immunity and diseases**, p. 79-88, 2016. doi:[10.1007/978-94-024-0921-5_4](#)
26. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Correction: Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. **J Exp Med**. 2020 May 4;217(5):jem.2019034704212020c. doi: 10.1084/jem.2019034704212020c. Erratum for: **J Exp Med**. 2020 May 4;217(5): PMID: 32343303; PMCID: PMC7201930.
27. ROSE-JOHN, Stefan. Interleukin-6 family cytokines. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 10, n. 2, p. a028415, 2018. doi:[10.1101](#)
28. MACPHERSON, Rebecca EK et al. Adipose tissue insulin action and IL-6 signaling after exercise in obese mice. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 47, n. 10, p. 2034-2042, 2015. doi: [10.1249/MSS.0000000000000660](#)
29. SCHELLER, Jürgen et al. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1813, n. 5, p. 878-888, 2011. doi:[10.1016/j.bbamcr.2011.01.034](#)
30. WALLENIUS, Ville et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. **Nature medicine**, v. 8, n. 1, p. 75-79, 2002. doi: [10.1038/nm0102-75](#)
31. KURAUTI, Mirian A. et al. Interleukin-6 increases the expression and activity of insulin-degrading enzyme. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 46750, 2017. doi:[10.1038/srep46750](#)
32. CHEN, Fan et al. Interleukin-6 deficiency facilitates myocardial dysfunction during high fat diet-induced obesity by promoting lipotoxicity and inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 12, p. 3128-3141, 2017. doi:[10.1016/j.bbadis.2017.08.022](#)
33. FENZL, Anna; KIEFER, Florian W. Brown adipose tissue and thermogenesis. **Hormone molecular biology and clinical investigation**, v. 19, n. 1, p. 25-37, 2014. doi:[10.1515/hmbci-2014-0022](#)
34. LEE, Jae Ho et al. The role of adipose tissue mitochondria: regulation of mitochondrial function for the treatment of metabolic diseases. **International**

journal of molecular sciences, v. 20, n. 19, p. 4924, 2019. doi:[10.3390/ijms20194924](https://doi.org/10.3390/ijms20194924)

35. TUCCI, Sara. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD-) deficiency—studies on treatment effects and long-term outcomes in mouse models. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 40, p. 317-323, 2017. doi: [10.1007/s10545-017-0016-8](https://doi.org/10.1007/s10545-017-0016-8)

36. ORAVA, Janne et al. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. **Cell metabolism**, v. 14, n. 2, p. 272-279, 2011. doi: [10.1016/j.cmet.2011.06.012](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.012)

37. NEDERGAARD, Jan; CANNON, Barbara. The browning of white adipose tissue: some burning issues. **Cell metabolism**, v. 20, n. 3, p. 396-407, 2014. doi: [10.1016/j.cmet.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.005)

38. OKLA, Meshail et al. Dietary factors promoting brown and beige fat development and thermogenesis. **Advances in nutrition**, v. 8, n. 3, p. 473-483, 2017. doi: [10.3945/an.116.014332](https://doi.org/10.3945/an.116.014332)

39. WU, Jun; COHEN, Paul; SPIEGELMAN, Bruce M. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown?. **Genes & development**, v. 27, n. 3, p. 234-250, 2013. doi: [10.1101/gad.211649.112](https://doi.org/10.1101/gad.211649.112)

40. SUN, Wenfei et al. Plasticity and heterogeneity of thermogenic adipose tissue. **Nature metabolism**, v. 3, n. 6, p. 751-761, 2021. doi: [10.1038/s42255-021-00417-4](https://doi.org/10.1038/s42255-021-00417-4)

41. SOSKIC, Marta Budnar et al. Metabolic remodeling of visceral and subcutaneous white adipose tissue during reacclimation of rats after cold. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, 2024. doi: [10.1139/apnm-2023-0448](https://doi.org/10.1139/apnm-2023-0448)

42. MACHADO, Sabrina Azevedo et al. Browning of the white adipose tissue regulation: New insights into nutritional and metabolic relevance in health and diseases. **Nutrition & metabolism**, v. 19, n. 1, p. 61, 2022. doi: [10.1186/s12986-022-00694-0](https://doi.org/10.1186/s12986-022-00694-0)

43. BARGUT, Thereza Cristina Lonzetti et al. Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models. **Hormone molecular biology and clinical investigation**, v. 31, n. 1, 2017. doi: [10.1515/hmbci-2016-0051](https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0051)

44. ESTERBAUER, Harald et al. Human peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 (PPARGC1) gene: cDNA sequence, genomic organization, chromosomal localization, and tissue expression. **Genomics**, v. 62, n. 1, p. 98-102, 1999. doi: [10.1006/geno.1999.5977](https://doi.org/10.1006/geno.1999.5977)

45. PUIGSERVER, P.; Wu, Z.; Park, C.W.; Graves, R.; Wright, M.; Spiegelman, B.M. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. **Cell** 1998, 92, 829–839. doi: [10.1016/S0092-8674\(00\)81410-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81410-5)

46. GALIC, Sandra; OAKHILL, Jon S.; STEINBERG, Gregory R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129-139, 2010. doi: [10.1016/j.mce.2009.08.018](https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018)
47. JENSEN-CODY, Sharon O.; POTTHOFF, Matthew J. Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. **Molecular metabolism**, v. 44, p. 101138, 2021. doi: [10.1016/j.molmet.2020.101138](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101138)
48. YOUNOSSI, Zobair M. Non-alcoholic fatty liver disease—a global public health perspective. **Journal of hepatology**, v. 70, n. 3, p. 531-544, 2019. doi: [10.1016/j.jhep.2018.10.033](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033)
49. LEFERE, Sander; TACKE, Frank. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. **JHEP reports**, v. 1, n. 1, p. 30-43, 2019. doi: [10.1016/j.jhepr.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.004)
50. KRENKEL, Oliver; TACKE, Frank. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 5, p. 306-321, 2017. doi: [10.1038/nri.2017.11](https://doi.org/10.1038/nri.2017.11)
51. GUILLIAMS, Martin; SCOTT, Charlotte L. Liver macrophages in health and disease. **Immunity**, v. 55, n. 9, p. 1515-1529, 2022. doi: [10.1016/j.immuni.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.08.002)
52. ROBINSON, Mark W.; HARMON, Cathal; O'FARRELLY, Cliona. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. **Cellular & molecular immunology**, v. 13, n. 3, p. 267-276, 2016.31. doi: [10.1038/cmi.2016.3](https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3)
53. ANTAR, Samar A. et al. Fibrosis: types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 4004, 2023. doi: [10.3390/ijms24044004](https://doi.org/10.3390/ijms24044004)
54. ITOH, Hiroaki; KANAYAMA, Naohiro. Developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) **From Biological Basis to Clinical Significance**, p. 29-39, 2018. doi: [10.1007/978-981-10-5526-3_4](https://doi.org/10.1007/978-981-10-5526-3_4)
55. DIEHL, Anna Mae; CLARKE, Jeanne; BRANCATI, Frederick. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. **Endocrine Practice**, v. 9, p. 93-96, 2003. doi: [10.4158/EP.9.S2.93](https://doi.org/10.4158/EP.9.S2.93)
56. ESLAM, Mohammed; GEORGE, Jacob. Reply to: correspondence regarding “A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement”: bringing evidence to the NAFLD-MAFLD debate. **Journal of Hepatology**, v. 73, n. 6, p. 1575, 2020. doi: [10.1016/j.jhep.2020.07.045](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.045)

57. WREE, Alexander et al. Obesity affects the liver—the link between adipocytes and hepatocytes. **Digestion**, v. 83, n. 1-2, p. 124-133, 2010.5. doi:[10.1159/000318741](https://doi.org/10.1159/000318741)
58. LIAN, Cai-Yu et al. High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. **Chemico-Biological Interactions**, v. 330, p. 109199, 2020. doi:[10.1016/j.cbi.2020.109199](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109199)
59. DUAN, Yamei et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in immunology*, v. 13, p. 880298, 2022. doi:[10.3389/fimmu.2022.880298](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880298)
60. COBBINA, Enoch; AKHLAGHI, Fatemeh. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. **Drug metabolism reviews**, v. 49, n. 2, p. 197-211, 2017. doi:[10.1080/03602532.2017.1293683](https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1293683)
61. CHANG, Hung-Chun; GUARENTE, Leonard. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 3, p. 138-145, 2014. doi:[10.1016/j.tem.2013.12.001](https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.12.001)
62. WANG, Mufei et al. The role of sirtuin1 in liver injury: molecular mechanisms and novel therapeutic target. **PeerJ**, v. 12, p. e17094, 2024. doi:[10.7717/peerj.17094](https://doi.org/10.7717/peerj.17094)
63. LAW, Ivy KM et al. Identification and characterization of proteins interacting with SIRT1 and SIRT3: implications in the anti-aging and metabolic effects of sirtuins. **Proteomics**, v. 9, n. 9, p. 2444-2456, 2009. doi:[10.1002/pmic.200800738](https://doi.org/10.1002/pmic.200800738)
64. SIES, Helmut. What is oxidative stress?. In: *Oxidative stress and vascular disease*. Boston, MA: **Springer US**, 1985. p. 1-8. doi:[10.1007/978-1-4615-4649-8_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4649-8_1)
65. PISOSCHI, Aurelia Magdalena; POP, Aneta. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European journal of medicinal chemistry**, v. 97, p. 55-74, 2015. doi:[10.1016/j.ejmech.2015.04.040](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040)
66. SIES, Helmut. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology: Translation and Integration**, v. 82, n. 2, p. 291-295, 1997. doi:[10.1016/j.ejmech.2015.04.040](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040)
67. BETTERIDGE, D. John. What is oxidative stress?. **Metabolism**, v. 49, n. 2, p. 3-8, 2000. doi: [10.1016/s0026-0495\(00\)80077-3](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(00)80077-3)
68. HALLIWELL, Barry. Biochemistry of oxidative stress. **Biochemical society transactions**, v. 35, n. 5, p. 1147-1150, 2007. doi:[10.1042/BST0351147](https://doi.org/10.1042/BST0351147)

69. LÓPEZ-ALARCÓN, Camilo; DENICOLA, Ana. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. **Analytica chimica acta**, v. 763, p. 1-10, 2013. doi:[10.1016/j.aca.2012.11.051](https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.051)
70. HALLIWELL, Barry. Biochemistry of oxidative stress. **Biochemical society transactions**, v. 35, n. 5, p. 1147-1150, 2007. doi:[10.1042/BST0351147](https://doi.org/10.1042/BST0351147)
71. SINGH, U.; DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 25, p. 151-174, 2005. doi:[10.1146/annurev.nutr.24.012003.132446](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132446)
72. KRINSKY, Norman I.; JOHNSON, Elizabeth J. Carotenoid actions and their relation to health and disease. **Molecular aspects of medicine**, v. 26, n. 6, p. 459-516, 2005. doi:[10.1016/j.mam.2005.10.001](https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.10.001)
73. MUTHULAKSHMI, Shanmugam; SARAVANAN, Ramalingam. Efficacy of azelaic acid on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in high fat diet induced type 2 diabetic mice. **Biochimie**, v. 95, n. 6, p. 1239-1244, 2013. doi:[10.1016/j.biochi.2013.01.018](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.01.018)
74. KARAOUZENE, N. et al. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: a comparison of older with young men. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 21, n. 10, p. 792-799, 2011. doi:[10.1016/j.numecd.2010.02.007](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.02.007)
75. WAROLIN, Joshua et al. The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. **Pediatric obesity**, v. 9, n. 1, p. 43-52, 2014. doi: [10.1111/j.2047-6310.2012.00135.x](https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00135.x)
76. KAUR, Jaspinder et al. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiology research and practice**, v. 2014, 2014. doi:[10.1155/2019/4301528](https://doi.org/10.1155/2019/4301528)
77. BAIGES-GAYA, Gerard et al. Hepatic metabolic adaptation and adipose tissue expansion are altered in mice with steatohepatitis induced by high-fat high sucrose diet. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 89, p. 108559, 2021. doi:[10.1016/j.jnutbio.2020.108559](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108559)
78. MANSOURI, Abdellah; GATTOLLIAT, Charles-Henry; ASSELAH, Tarik. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases. **Gastroenterology**, v. 155, n. 3, p. 629-647, 2018. doi:[10.1053/j.gastro.2018.06.083](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.083)
79. THURSBY, Elizabeth; JUGE, Nathalie. Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical journal**, v. 474, n. 11, p. 1823-1836, 2017. doi:[10.1042/BCJ20160510](https://doi.org/10.1042/BCJ20160510)
80. TAN, Huizi; O'TOOLE, Paul W. Impact of diet on the human intestinal microbiota. **Current Opinion in Food Science**, v. 2, p. 71-77, 2015. doi:[10.1016/j.cofs.2015.01.005](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2015.01.005)

81. TANG, WH Wilson et al. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, n. 16, p. 2089-2105, 2019. doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024)
82. SCHMIDT, Leucinéia et al. Obesidade e sua relação com a microbiota intestinal. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, 2017. doi: [10.33362/ries.v6i2.1089](https://doi.org/10.33362/ries.v6i2.1089)
83. RINNINELLA, Emanuele et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14, 2019. doi: [10.3390/microorganisms7010014](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014)
84. VOREADES, Noah; KOZIL, Anne; WEIR, Tiffany L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 494, 2014. doi: [10.3389/fmicb.2014.00494](https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00494)
85. ARBOLEYA, Silvia et al. Gut bifidobacteria populations in human health and aging. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 1204, 2016. doi: [10.3389/fmicb.2016.01204](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01204)
86. TURPIN, Teva; THOUVENOT, Katy; GONTHIER, Marie-Paule. Adipokines and Bacterial Metabolites: A Pivotal Molecular Bridge Linking Obesity and Gut Microbiota Dysbiosis to Target. **Biomolecules**, v. 13, n. 12, p. 1692, 2023. doi: [10.3390/biom13121692](https://doi.org/10.3390/biom13121692)
87. YADAV, Manoj Kumar et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 106, n. 2, p. 505-521, 2022. doi: [10.1007/s00253-021-11646-8](https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8)
88. FUSCO, Vincenzina; FANELLI, Francesca; CHIEFFI, Daniele. Authenticity of probiotic foods and dietary supplements: a pivotal issue to address. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 25, p. 6854-6871, 2022. doi: [10.1080/10408398.2021.1907300](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1907300)
89. GAO, Jie et al. Probiotics in the dairy industry—Advances and opportunities. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 20, n. 4, p. 3937-3982, 2021. doi: [10.1111/1541-4337.12755](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12755)
90. ALMEIDA, Wanessa da Silva de et al. Mudanças nas condições socioeconômicas e de saúde dos brasileiros durante a pandemia de COVID-19. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200105, 2021. doi: [10.1590/1980-549720200105](https://doi.org/10.1590/1980-549720200105)
91. GRANATO, Daniel et al. Functional foods and nondairy probiotic food development: trends, concepts, and products. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, v. 9, n. 3, p. 292-302, 2010. doi: [10.1111/j.1541-4337.2010.00110.x](https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2010.00110.x)

92. DA SILVA, Thaís Cristina Mendes; SILVA, Marcia Cristina; DA CRUZ, Adriano Gomes. Benefícios conferidos à saúde através do consumo de queijos probióticos. **Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente**, v. 2, n. 12, p. 81-95, 2021. Disponível em: <<https://revistascientificas.ifrj.edu.br/index.php/alimentos/article/view/2064>>. Acessado em: 16/02/2024
93. GRANATO, Daniel et al. Functional foods and nondairy probiotic food development: trends, concepts, and products. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, v. 9, n. 3, p. 292-302, 2010. doi: [10.1111/j.1541-4337.2010.00110.x](https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2010.00110.x)
94. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Alegações de propriedade funcional aprovadas. Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-de-produtos-origem-vegetal/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/alegacoes-de-propriedade-funcional-aprovadas_anvisa.pdf>. Acesso em: 23 maio 2024.
95. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 241, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 jul. 2018. Seção 1, p. 38.
96. ABENAVOLI, Ludovico et al. Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2690, 2019. doi: [10.3390/nu11112690](https://doi.org/10.3390/nu11112690)
97. GREEN, Miranda; ARORA, Karan; PRAKASH, Satya. Microbial medicine: prebiotic and probiotic functional foods to target obesity and metabolic syndrome. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 8, p. 2890, 2020. doi: [10.3390/ijms21082890](https://doi.org/10.3390/ijms21082890)
98. COMPANYYS, Judit et al. Fermented dairy products, probiotic supplementation, and cardiometabolic diseases: a systematic review and meta-analysis. **Advances in Nutrition**, v. 11, n. 4, p. 834-863, 2020. doi: [10.1093/advances/nmaa030](https://doi.org/10.1093/advances/nmaa030)
99. LAUE, Christiane et al. Effect of a Probiotic and a Synbiotic on Body Fat Mass, Body Weight and Traits of Metabolic Syndrome in Individuals with Abdominal Overweight: A Human, Double-Blind, Randomised, Controlled Clinical Study. **Nutrients**, v. 15, n. 13, p. 3039, 2023. doi: [10.3390/nu15133039](https://doi.org/10.3390/nu15133039)
100. KASSAIAN, Nazila et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic syndrome indices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 18, p. 1-8, 2017. doi: [10.1186/s13063-017-1885-8](https://doi.org/10.1186/s13063-017-1885-8)
101. REZAZADEH, Leila et al. Daily consumption effects of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* La5 and *Bifidobacterium lactis* Bb12 on oxidative stress in metabolic syndrome patients. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 41, p. 136-142, 2021. doi: [10.1016/j.clnesp.2020.12.003](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.12.003)

102. TENORIO-JIMÉNEZ, C. et al. Evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* V3401 on biomarkers of inflammation and cardiovascular risk in obese adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial (PROSIR). **Clinical Nutrition**, v. 37, p. S15, 2018. doi: [10.1186/s12906-018-2371-x](https://doi.org/10.1186/s12906-018-2371-x)
103. PEDRET, Anna et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. **International journal of obesity**, v. 43, n. 9, p. 1863-1868, 2019. doi:[10.1038/s41366-018-0220-0](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0)
104. BEZERRA, Alane N. et al. Effect of probiotics supplementation in diabetes mellitus: A systematic review/Efeito da suplementacao de probioticos no diabetes mellitus: uma revisao sistematica/Efecto de la suplementacion con probioticos en la diabetes mellitus: una revision sistematica. **Revista HUPE**, v. 15, n. 2, p. 129-140, 2016. doi:[10.12957/rhupe.2016.28238](https://doi.org/10.12957/rhupe.2016.28238)
105. OH, Ki-Kwang et al. Elucidation of prebiotics, probiotics, postbiotics, and target from gut microbiota to alleviate obesity via network pharmacology study. **Cells**, v. 11, n. 18, p. 2903, 2022. doi: [10.3390/cells11182903](https://doi.org/10.3390/cells11182903)
106. CROVESY, Louise; EL-BACHA, Tatiana; ROSADO, Eliane Lopes. Modulation of the gut microbiota by probiotics and symbiotics is associated with changes in serum metabolite profile related to a decrease in inflammation and overall benefits to metabolic health: a double-blind randomized controlled clinical trial in women with obesity. **Food & Function**, v. 12, n. 5, p. 2161-2170, 2021. doi:[10.1039/d0fo02748k](https://doi.org/10.1039/d0fo02748k)
107. PERNA, Simone et al. Is probiotic supplementation useful for the management of body weight and other anthropometric measures in adults affected by overweight and obesity with metabolic related diseases? A systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 666, 2021. doi:[10.3390/nu13020666](https://doi.org/10.3390/nu13020666)
108. VARGAS-RAMELLA, Márcio et al. Buffalo milk as a source of probiotic functional products. **Microorganisms**, v. 9, n. 11, p. 2303, 2021. doi:[10.3390/microorganisms9112303](https://doi.org/10.3390/microorganisms9112303)
109. YANG, Tong Xiang et al. The nutrition of buffalo milk: a comparison with cow milk. **Advanced Materials Research**, v. 781, p. 1460-1463, 2013. doi:[10.1097/MPG.0000000000001380](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001380)
110. KOMATSU, Tiemy Rosana; BURITI, Flávia Carolina Alonso; SAAD, Susana Marta Isay. Inovação, persistência e criatividade superando barreiras no desenvolvimento de alimentos probióticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, p. 329-347, 2008. doi:[10.1590/S1516-93322008000300003](https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000300003)

111. COLOMBO, Monique et al. The potential use of probiotic and beneficial bacteria in the Brazilian dairy industry. **Journal of Dairy Research**, v. 85, n. 4, p. 487-496, 2018. doi: [10.1017/S0022029918000845](https://doi.org/10.1017/S0022029918000845)
112. KAKTCHAM P.M, Z. N., TCHOUANGUEP F.M, EL-SODA M, CHOUDHARY M.I. Antimicrobial and safety properties of Lactobacilli isolated from two Cameroonian traditional fermented foods. **Sci Pharm** 80:p. 189–203. 2012. doi:[10.3797/scipharm.1107-12](https://doi.org/10.3797/scipharm.1107-12)
113. VIJAYA KUMAR B, V. S., REDDY O.V.S Trends in dairy and non-dairy probiotic products – a review. **J Food Sci Technol** 52:p. 6112–6124. 2015. doi:[10.1007/s13197-015-1795-2](https://doi.org/10.1007/s13197-015-1795-2)
114. BREYER, Gabriela Merker et al. Characterization of lactic acid bacteria in raw buffalo milk: a screening for novel probiotic candidates and their transcriptional response to acid stress. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 13, p. 468-483, 2021. doi:[10.1007/s12602-020-09700-4](https://doi.org/10.1007/s12602-020-09700-4)

10.ANEXOS

10.1 ANEXO I. PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DO CEUA



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
Rua Sarmento Leite, 245 - Fones: 0 xx 51 3303 9000 - Fax: 0 xx 51 3303.8810
CEP 90050-170 - Porto Alegre - RS - www.ufcspa.edu.br

CEUA –COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA E ENSINO

1) PROTOCOLO Nº: 273/20

2) DATA DO PARECER: 10 de novembro 2021 Parecer 768/21

* Relativo a Carta-Resposta ao Parecer 754/21 de 08 de setembro 2021.

3) TÍTULO DO PROJETO:

Análise de intervenções na dieta, em diferentes fases do desenvolvimento, através da avaliação de parâmetros comportamentais, bioquímicos, imunológicos e genéticos.

4) PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Márcia Giovenardi

5) RESUMO DO PROJETO:

Nas últimas décadas houve um aumento expressivo de estudos que demonstram o impacto nutricional sobre a saúde dos indivíduos. Contudo, ainda existem lacunas acerca dos mecanismos relacionados às alterações metabólicas da prole em decorrência do consumo alimentar inadequado das mães e de sua própria dieta ao longo da vida. Sabemos que o consumo hipercalórico prolongado ocasiona a secreção crônica de moléculas pró-inflamatórias que podem desencadear morte celular em diferentes tecidos, incluindo o sistema nervoso central. Esse quadro de neuroinflamação caracteriza-se por ativação de células gliais que secretam moléculas neurotóxicas e pró-inflamatórias. Por outro lado, a administração de dietas com redução de ingestão calórica, mostra-se eficiente na prevenção de diversas doenças neurológicas, promovendo a diminuição no estresse oxidativo e na neuroinflamação, resultando em neuroproteção. A utilização de probióticos como potencial alvo terapêutico para as doenças metabólicas também vem sendo estudada. A suplementação com probióticos apresenta ação na redução da produção de mediadores inflamatórios, atuando em vias de sinalização celular, sendo capazes de alterar o padrão de expressão de determinados genes. Desta forma, o presente projeto tem como objetivo avaliar os efeitos de intervenções na dieta (restrição calórica, probióticos e dieta hipercalórica), em diferentes fases da vida do animal, através da análise de parâmetros comportamentais, bioquímicos, imunológicos e genéticos. A hipótese central deste estudo é que a restrição calórica e a administração de probióticos no período gestacional e lactacional poderão proteger a interface materno fetal, além de prevenir na vida adulta e na senescência, o aparecimento de alterações metabólicas, comportamentais, imunológicas e genéticas causadas pela alimentação hipercalórica ao longo da vida. Para testar essa hipótese, este projeto propõe a utilização de camundongos machos (N=172) e fêmeas (N=158) da linhagem C57BL/6J, mantidos no biotério da UFCSPA, que serão divididos em 4



UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Rua Sarmento Leite, 245 - Fones: 0 xx 51 3303 9000 - Fax: 0 xx 51 3303.8810
CEP 90050-170 - Porto Alegre - RS - www.ufcspa.edu.br

experimentos. Para os experimentos I e II, as fêmeas (n=10/grupo) receberão um dos 5 diferentes tipos de dieta: dieta controle (CONT, dieta padrão, ad libitum); dieta restritiva (RD, redução de 40% da dieta padrão), dieta controle + probiótico (PB), dieta hipercalórica (HD, dieta com cerca de 30% a mais de Kcal do que a dieta normal, ad libitum) e dieta hipercalórica + probiótico (HD+PB, dieta com cerca de 30% a mais de Kcal do que a dieta normal, ad libitum) e livre acesso à água. O probiótico será administrado 5 vezes por semana por gavagem. Já para os experimentos III (n=10/grupo) e IV (n=12/grupo), machos com 21 dias de idade, após o desmame, também receberão um dos 5 diferentes tipos de dieta e passarão por testes de comportamento ao longo da vida. No material biológico coletado serão determinados os níveis das citocinas pró e anti-inflamatórias, ácidos graxos e fator de crescimento na placenta; os níveis das citocinas pró-inflamatórias no hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral. Também será avaliada a permeabilidade da barreira hematoencefálica; o estado de ativação microglial e astrocitária no córtex cerebral e hipocampo; o nível de infiltração linfocitária no tecido nervoso; a expressão da sirtuina-1, do *tol-like receptor-4* (TLR-4) e NLRP3 no hipocampo e no córtex cerebral; a neuroplasticidade no hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral; e, a expressão do POMC e receptor de leptina no hipotálamo. Os dados estudados serão expressos por média $\pm$ erro padrão, e analisados quanto à normalidade. Os dados paramétricos serão analisados por ANOVA de um ou duas vias (de acordo com o objetivo) seguida de Post-Hoc e, os não-paramétricos serão analisados por Kruskal-Wallis. O nível de significância aceito será de $p < 0,05$.

6) OBJETIVOS DO PROJETO:

Objetivo geral:

Avaliar os efeitos de intervenções na dieta de machos (restrição calórica, probióticos e dieta hipercalórica), em diferentes fases da vida do animal, através da análise de parâmetros comportamentais, bioquímicos, imunológicos e genéticos.

Objetivos específicos:

- Determinar os níveis das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, ácidos graxos e fator de crescimento na placenta das mães;
- Determinar os níveis das citocinas pró-inflamatórias no hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral;
- Avaliar a permeabilidade da barreira hematoencefálica;
- Avaliar o estado de ativação microglial e astrocitária no córtex cerebral e hipocampo;
- Avaliar o nível de infiltração linfocitária no tecido nervoso;
- Analisar a expressão da sirtuina-1, do *tol-like receptor-4* (TLR-4) e NLRP3 no hipocampo e no córtex cerebral;
- Avaliar a neuroplasticidade no hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral;
- Analisar a expressão do POMC e receptor de leptina no hipotálamo.

7) FINALIDADE DO PROJETO:

☐ Ensino ☒ Pesquisa

8) ITENS METODOLÓGICOS E ÉTICOS DO PROJETO:

Título

☒ Adequado ☐ Comentários

Rua Sarmento Leite, 245 • Porto Alegre, RS • CEP 90050-170 • Fone: 0 xx 51 3303 9000 • Fax: 0 xx 51 3303.8810 • www.ufcspa.edu.br



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
Rua Sarmento Leite, 245 - Fones: 0 xx 51 3303 9000 - Fax: 0 xx 51 3303.8810
CEP 90050-170 - Porto Alegre - RS - www.ufcspa.edu.br

Introdução	☒ Adequada	☐ Comentários
Objetivos	☒ Adequados	☐ Comentários
Relevância e Justificativa	☒ Adequados	☐ Comentários
Materiais e Métodos	☒ Adequados	☐ Comentários
Cronograma para execução da pesquisa	☒ Adequado	☐ Comentários
Orçamento e fonte financiadora	☒ Adequados	☐ Comentários
Referências Bibliográficas	☒ Adequadas	☐ Comentários

9) O PROJETO ESTÁ ADEQUADO À LEGISLAÇÃO VIGENTE:

☒ Sim ☐ Não

10) INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS ANIMAIS:

Grau de dor/estresse: B ☒ C ☐ D ☐ E ☐

Justifique:

Espécie: **Número Amostral:**

Redução Amostral: ☐ Sim ☒ Não

Justifique:

Substituição de Metodologia: ☐ Sim ☒ Não

Se achar necessário, justifique e sugira uma nova metodologia:

Aprimoramento da Metodologia: ☐ Sim ☒ Não

Se achar necessário, justifique e sugira aprimoramentos da metodologia:

Acomodação e manutenção dos animais: ☒ Adequada ☐ Inadequada

Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias:

Manipulação dos animais: ☒ Adequada ☐ Inadequada

Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias:

Analgesia dos animais (se aplicável): ☐ Adequada ☐ Inadequada

Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias com analgésico substituto:



UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Rua Sarmento Leite, 245 - Fones: 0 xx 51 3303 9000 - Fax: 0 xx 51 3303.8810
CEP 90050-170 - Porto Alegre - RS - www.ufcspa.edu.br

Anestesia dos animais (se aplicável): ☒ Adequada ☐ Inadequada

Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias com anestésico substituto:

Eutanásia dos animais (se aplicável): ☒ Adequada ☐ Inadequada

Se achar inadequada cite abaixo as melhorias necessárias com metodologia substituta:

Local de Realização (Biotério/Labotatório):

Biotério da UFCSPA.

Laboratório de Fisiologia Comportamental e Metabólica.

Laboratório de Biologia Molecular

Laboratório de Patologia

Outra instituição. Qual?

11) CRONOGRAMA DE UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS

Data	Espécie	Sexo	Quantidade
Não definido	Camundongo	Machos	07
	isogênico	Fêmeas	40 inicialmente 21

12) RECOMENDAÇÃO: As pendências deverão ser respondidas em uma carta, indicando as páginas do projeto que foram alteradas (nova versão), assinadas pelo pesquisador responsável.

☒ **Aprovado parcialmente**
*Apenas 21 fêmeas e 7 machos, condicionada a apresentação dos resultados preliminares à CEUA para liberação das demais fêmeas solicitadas.

☐ Com Pendência

☐ Não aprovado

Data de Início: 01/06/2020 e Data de Término: 31/05/2023

Comentários gerais sobre o projeto:

Ao revisar a utilização dos animais do presente estudo, foi identificado:

13/05/20 – aprovado 210 animais;

13/01/21 - adendo - 15 animais;

14/07/21 - adendo 14 animais;

Com relação as entregas, há um saldo de 55 machos do parecer de 13/05, ainda não retirados.

Apesar do relato efetuado no 1º ofício de que foi feito um projeto piloto com as fêmeas e que tiveram 2 óbitos por prolapso e 4 óbitos sem causa aparente, bem como no 2º ofício de que foram inseridas mais 7 fêmeas e 7 novos machos (para acasalamento), segundo o 3º ofício, estes ajustes não responderam adequadamente, manifestando baixos índices de prenhez, canibalismo e redução do número de filhotes. Entendemos a necessidade de inclusão de mais fêmeas para completar o “n” do experimento 2, no entanto, não estamos seguros de que os ajustes realizados no projeto tiveram os efeitos



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UFCSPA

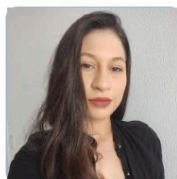
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Rua Sarmento Leite, 245 - Fones: 0 xx 51 3303 9000 - Fax: 0 xx 51 3303.8810
CEP 90050-170 - Porto Alegre - RS - www.ufcspa.edu.br

desejados, uma vez que o ensaio piloto resultou em muitas perdas e algumas sem explicação aparente. Solicitamos que futuros óbitos sejam melhor investigados para que se possa obter uma real interpretação do que afeta os animais e então, propor adequações que resultem em qualificação do estudo.

Sendo assim, aprovamos a liberação de 21 fêmeas e dos 7 machos, mas solicitamos que seja elaborado um **relato dos resultados desta etapa** e que, cada perda (se houver) seja investigada em detalhe, bem como se as adequações testadas no estudo piloto a ser desenvolvido com o “n” de 21 fêmeas demonstra garantia de viabilidade de finalização do estudo ao incluir as fêmeas faltantes solicitadas (19) para o experimento 2.

10.2 CURRÍCULO LATTES



Milena Henrique Ferri

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4709470697178184>
 ID Lattes: **4709470697178184**
 Última atualização do currículo em 19/07/2024

Graduada em Biomedicina com Ênfase em Análises Clínicas pelo Centro universitário Cenecista de Osório (2020). Atualmente bolsista de pós graduação da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), pelo PPG de Biociências em nível de mestrado, membro da comissão organizadora e de divulgação do PPGBio, capacitada em Condução de Estudos Clínicos pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2023). Assistente de Pesquisa no Centro de Urologia e Robótica Avançado vinculado ao Hospital Nossa Senhora da Conceição (2023). **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome

Milena Henrique Ferri

Nome em citações bibliográficas

FERRI, M. H.; FERRI, MILENA HENRIQUE

Lattes iD



<http://lattes.cnpq.br/4709470697178184>

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2021

Mestrado em andamento em BIOCÊNCIAS.
 Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.
 Título: Efeito do uso de probióticos e da restrição calórica no tecido adiposo e fígado de camundongos obesos..
 Orientador: Marcia Giovenardi.
 Coorientador: Alethéa Gatto Barschak.
 Palavras-chave: dieta hipercalórica,; restrição calórica,; probióticos,.
 Grande área: Ciências da Saúde
 Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Saúde Pública / Especialidade: BIOMEDICINA.

2015 - 2020

Graduação em Biomedicina.
Centro Universitário Cenecista de Osório,
UNICNEC, Brasil.
Título: SARAMPO NO BRASIL:
NOTIFICAÇÕES ATUAIS E PRINCIPAIS
RAZÕES PARA O RETORNO DO
PATOGENO AO PAÍS.
Orientador: Camilla Lazzaretti.

Formação Complementar

2023 - 2023

Procedimentos operacionais da Plataforma
Brasil. (Carga horária: 2h).
Hospital Moinhos de Vento, H MV, Brasil.

2023 - 2023

Documentos obrigatórios em Protocolos
de pesquisa.. (Carga horária: 2h).
Hospital Moinhos de Vento, H MV, Brasil.

2023 - 2023

Elaboração de parecer: casos práticos de
análise ética. (Carga horária: 3h).
Hospital Moinhos de Vento, H MV, Brasil.

2023 - 2023

Submissão e apreciação de protocolos de
pesquisa. (Carga horária: 2h).
Hospital Moinhos de Vento, H MV, Brasil.

2023 - 2023

Disseminação do Conhecimento:
Publicações Científicas e Divulgação do
Estud. (Carga horária: 12h).
UniverSus, UNIVERSUS, Brasil.

2023 - 2023

Consentimento livre e esclarecido. (Carga
horária: 2h).
Hospital Moinhos de Vento, H MV, Brasil.

2023 - 2023

Pesquisa clínica e utilização de drogas
experimentais na assistência. (Carga
horária: 2h).
Hospital Moinhos de Vento, H MV, Brasil.

2023 - 2023

Biobancos e biorrepositórios. (Carga
horária: 2h).
Hospital Moinhos de Vento, H MV, Brasil.

2022 - 2023

Capacitação em Condução de estudos Clínicos. (Carga horária: 540h).
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Brasil.

2022 - 2022

Extensão universitária em "Capacitação no Uso e Manejo de Animais de Laboratório". (Carga horária: 60h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

2022 - 2022

Ética em Pesquisa Clínica. (Carga horária: 10h).
UniverSus, UNIVERSUS, Brasil.

2022 - 2022

Prática Clínica Baseada em Evidências e o Contexto da Pesquisa Clínica. (Carga horária: 10h).
UniverSus, UNIVERSUS, Brasil.

2022 - 2022

Procedimentos administrativos dos CEPS. (Carga horária: 2h).
Hospital Moinhos de Vento, HMV, Brasil.

2022 - 2022

Transporting Dangerous Goods Training. (Carga horária: 1h).
American Society of Clinical Laboratory Science, ASCLS, Estados Unidos.

2022 - 2022

GOOD CLINICAL PRACTICE. (Carga horária: 6h).
National Institute on Drug Abuse and Clinical Trials Network, NIDA, Estados Unidos.

2022 - 2022

XIII Curso de Neurociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. (Carga horária: 45h).
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil.

2022 - 2022

Introdutório de Pesquisa Clínica. (Carga horária: 16h).
Hospital Alemão Oswaldo Cruz, HAOC, Brasil.

2022 - 2022

General English nível A2. (Carga horária: 24h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.

2021 - 2021

Extensão universitária em Gestão e Operação em Pesquisa Clínica. (Carga horária: 8h).
Universidade La Salle - Canoas, UNILASALLE, Brasil.

2021 - 2021

Orientações sobre a COVID-19 na Atenção Especializada. (Carga horária: 15h).
Universidade Aberta do SUS, UNA-SUS, Brasil.

2021 - 2021

Vírus respiratórios emergentes, incluindo COVID19: métodos para detecção,. (Carga horária: 15h).
Universidade Aberta do SUS, UNA-SUS, Brasil.

2021 - 2021

I Curso de Bioquímica da UFRGS: Explorando a bioquímica das comorbidades en. (Carga horária: 20h).
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil.

2019 - 2019

Diagnóstico de Hepatites Virais. (Carga horária: 15h).
Sistema TELELAB de Educação, TELELAB, Brasil.

2019 - 2019

Envelhecimento da População Brasileira. (Carga horária: 8h).
Escola Fiocruz de Governo, FIOCRUZ, Brasil.

2019 - 2019

Introdução à Divulgação Científica (MOOC). (Carga horária: 30h).
Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasil.

2019 - 2019

Promoção do Aleitamento Materno na Atenção Básica. (Carga horária: 30h).
Universidade Aberta do SUS, UNA-SUS, Brasil.

2019 - 2019

Técnicas de Coloração de Gram. (Carga horária: 15h).
Sistema TELELAB de Educação, TELELAB, Brasil.

2019 - 2019

Coleta de sangue - Diagnóstico e monitoramento das DST, AIDS e Hepatites Vi. (Carga horária: 15h).
Sistema TELELAB de Educação, TELELAB, Brasil.

2019 - 2019

curso Tuberculose - Diagnóstico Laboratorial - Baciloscopia. (Carga horária: 15h).
Sistema TELELAB de Educação, TELELAB, Brasil.

2016 - 2016

Extensão universitária em Uroanálise: Ênfase no Diagnóstico Clínico/Laboratorial. (Carga horária: 9h).
Faculdade Cenecista de Osório, FACOS, Brasil.

2015 - 2015

Extensão universitária em BANCO DE SANGUE: capacitação de doadores de sangue do litoral norte /RS. (Carga horária: 4h).
Faculdade Cenecista de Osório, FACOS, Brasil.

2015 - 2015

Química Forense. (Carga horária: 9h).
Renova Cursos e eventos, RENOVA, Brasil.

2015 - 2015

Controle de Infecções em Serviços de Saúde. (Carga horária: 20h).
Cursos Online Iped, IPED, Brasil.

2015 - 2015

Mini curso de Coleta de sangue..
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.

Atuação Profissional

Centro Universitário Cenecista de Osório, UNICNEC, Brasil.

Vínculo institucional

2017 - 2020

Vínculo: Voluntária, Enquadramento Funcional: Pesquisa, Carga horária: 4

Vínculo institucional

2015 - 2017

Vínculo: Bolsista, Enquadramento
Funcional: Pesquisa, Carga horária: 4

Atividades**11/2018 -
12/2018**

Extensão universitária, Centro
Universitário Cenecista de Osório.

Atividade de extensão realizada
Projeto de Extensão Saúde e Infância -
UNICNEC Osório.

**10/2015 -
12/2017**

Pesquisa e desenvolvimento, Centro
Universitário Cenecista de Osório.

Linhas de pesquisa
Perfil metabólico

Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil.

Vínculo institucional**2022 - Atual**

Vínculo: Bolsista, Enquadramento
Funcional: Bolsista de pós graduação,
Carga horária: 8, Regime: Dedicação
exclusiva.

Linhas de pesquisa

1.

Perfil metabólico

Idiomas

Inglês

Compreende Razoavelmente, Fala
Razoavelmente, Lê Bem, Escreve
Razoavelmente.

Espanhol

Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Lê Razoavelmente, Escreve Razoavelmente.

Prêmios e títulos

2022

Menção Honrosa, DOHaD Brasil.

Produções

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica



1.

LAZZARETTI, CAMILLA ; **FERRI, MILENA HENRIQUE** .
Por que o sarampo voltou ao Brasil após erradicação em 2016?
Razões para o regresso do patógeno ao país.. SAUDE E
DESENVOLVIMENTO HUMANO, v. 12, p. 1-2, 2024.

2.

SCHMIDT, N. P. ; MOLZ, P. ; FRAGA, B. S. ; BONDARCZUK,
N. H. ; SILVEIRA, P. D. ; **FERRI, M. H.** ; CRESTANI, T. B. ;
BREYER, G. M. ; GUIMARAES, G. R. ; MOTTA, A. S. ; GUEDES,
R. P. ; GIOVENARDI, M. . Effect of Probiotic Lactobacillus
rhamnosus LB1.5 on Anxiety-like Behavior, Neuroprotection and
Neuroinflammation Markers of Male Mice Fed a High-Fat Diet.
Nutrients **JCR**, v. 16, p. 879, 2024.

3.

★ COLISSI, J. K. ; **FERRI, M. H.** ; NETTO, P. D. G. C. ;
LAZZARETTI, C. . PREVALÊNCIA DE DIABETES MELLITUS DO
TIPO II DIAGNOSTICADA EM IDOSOS USUÁRIOS DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE OSÓRIO-RS.. Revista
Perspectiva: Ciência e Saúde, v. V. 6 (1), p. 1-10, 2021.

Capítulos de livros publicados

1.

FERRI, M. H.; DUBIELA, A. ; SCHONHOFEN, P. ; VIEIRA, T. ; OLIVEIRA-FREITAS, V. L. ; VIEGAS, I. ; SCHERER, S. G. ; SANTOS, J. V. . CAPÍTULO 04: OPERACIONALIZAÇÃO DO ESTUDO: COLETA DE DOCUMENTOS ESSENCIAIS. In: Vera Lorentz de Oliveira-Freitas; Rafael Leal Zimmer. (Org.). GUIA DE REFERÊNCIA PARA COORDENADORES DE ESTUDOS. 01ed.Porto Alegre: TAT STUDIO, 2023, v. 01, p. 39-48.

Artigos aceitos para publicação

1.

FERRI, M. H.; LAZARETTI, C. . Por que o sarampo voltou ao Brasil após erradicação em 2016? Razões para o regresso do patógeno ao país. SAÚDE E DESENVOLVIMENTO HUMANO, 2024.

Apresentações de Trabalho

1.

SCHMIDT, N. P. ; **FERRI, M. H.** ; FRAGA, B. S. ; MOLZ, P. ; SOUZA, P. O. ; BREYER, G. M. ; MOTTA, A. S. ; GUÉDES, R. P. ; BARSCHAK, A. G. ; BONDARCZUK, N. H. ; GIOVENARDI, M. . ? EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO PROBIÓTICA SOBRE OS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E DE EXPRESSÃO GÊNICA EM CAMUNDONGOS MACHOS ADULTOS ALIMENTADOS COM DIETA HIPERLIPÍDICA?.. 2023. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

2.

FERRI, M. H.; SCHMIDT, N. P. ; SOUZA, P. O. ; FRAGA, B. S. ; MOLZ, P. ; SANTOS, D. R. ; BREYER, G. M. ; MOTTA, A. S. ; GUÉDES, R. P. ; BARSCHAK, A. G. ; GIOVENARDI, M. . ?EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM PRO- BIÓTICO NO TECIDO ADIPOSEO DE CAMUNDONGOS MACHOS, NA FASE ADULTA E MEIA IDADE, TRATADOS COM DIETA HIPERLIPÍDICA.. 2023. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

3.

★ **FERRI, M. H.;** FRAGA, B. S. ; FISCH, J. ; MOURA, A. C. ; FEISTAUER, V. ; REINHARDT, L. S. ; MOLZ, P. ; MORAS, A. M. ; MOURA, D. J. ; SOUZA, P. O. ; BRAGANHOL, E. ; GUÉDES, R. P. ; BARSCHAK, A. G. ; GIOVENARDI, M. . Effects of different maternal diet on adipose tissue inflammation and liver tissue oxidative stress in dams mice and their female offspring. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

4.

★ FRAGA, B. S. ; **FERRI, M. H.** ; BONDARCZUK, N. H. ; SCHMIDT, N. P. ; BREYER, G. M. ; MOURA, A. C. ; MOLZ, P. ;

BARSCHAK, A. G. ; MOTTA, A. S. ; GUEDES, R. P. ; GIOVENARDI, M. . Effects of different diets and probiotic supplementation during pregnancy on placental morphology and cytokines and biochemical parameters in mice,. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

5.

FRAGA, B. S. ; **FERRI, M. H.** ; FISCH, J. ; MOURA, A. C. ; MOLZ, P. ; SOUZA, P. O. ; BRAGANHOL, E. ; GUEDES, R. P. ; BARSCHAK, A. G. ; GIOVENARDI, M. . Efeito da dieta materna na inflamação do tecido adiposo em camundongos fêmeas. 2022. (Apresentação de Trabalho/Outra).

6.

FRAGA, B. S. ; SCHMIDT, N. P. ; MOLZ, P. ; FEISTAUER, V. ; MOURA, A. C. ; BONDARCZUK, N. H. ; **FERRI, M. H.** ; BREYER, G. M. ; MOTTA, A. S. ; CRESTANI, T. B. ; GUEDES, R. P. ; GIOVENARDI, M. . EFEITO DA INTERVENÇÃO DE DIFERENTES DIETAS E SUPLEMENTAÇÃO COM PROBIÓTICO NO BULBO OLFATÓRIO DE CAMUNDONGOS MACHOS ADULTOS,. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

7.

MOLZ, P. ; SCHMIDT, N. P. ; FRAGA, B. S. ; **FERRI, M. H.** ; CRESTANI, T. B. ; SANTOS, D. R. ; BONDARCZUK, N. H. ; BREYER, G. M. ; MOURA, A. C. ; BARSCHAK, A. G. ; MOTTA, A. S. ; GUEDES, R. P. ; GIOVENARDI, M. . COMPORTAMENTO DE IMPULSIVIDADE E DO TIPO ANSIOSO EM CAMUNDONGOS MACHOS ALIMENTADOS COM DIFERENTES DIETAS E SUPLEMENTADOS COM PROBIÓTICO. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

8.

SCHMIDT, N. P. ; FRAGA, B. S. ; **FERRI, M. H.** ; BONDARCZUK, N. H. ; MOLZ, P. ; MOURA, A. C. ; GUEDES, R. P. ; GIOVENARDI, M. ; MOTTA, A. S. ; BREYER, G. M. . EFEITO DE DIFERENTES DIETAS E DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICO SOBRE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS EM CAMUNDONGOS MACHOS. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

9.

FERRI, M. H. ; FRAGA, B. S. ; FISCH, J. ; MOURA, A. C. ; FEISTAUER, V. ; REINHARDT, L. S. ; MOLZ, P. ; MORAS, A. M. ; MOURA, D. J. ; GUEDES, R. P. ; BARSCHAK, A. G. ; GIOVENARDI, M. . Efeito das dietas hipercalórica e de restrição em parâmetros de estresse oxidativo e interleucinas no tecido hepático de camundongos fêmeas. 2022. (Apresentação de Trabalho/Outra).

10.

★ ABRÃO, I.M.P ; **FERRI, M. H.** ; BARBOSA, P.S. ; LEMES, A.C ; SILVA, R.C.Z ; PERSCH, G. B. A. ; BRAGHIROLI, D.I . PREVALENCIA DE PARASITÓSES INTESTINAIS EM CRIANÇAS FREQUENTADORAS DE ESCOLAS PÚBLICAS DE ENSINO INFANTIL DO MUNICÍPIO DE OSÓRIO/RIO GRANDE DO SUL. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

11.

★ **FERRI, M. H.**; COLISSI, J. K. ; LAZARETTI, C. ; NETTO, P. D. G. C. . Prevalência de Hiperlipidemia mista diagnosticada em Idosos usuários do sistema único de saúde do Município de Osório/RS. 2018. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).

12.

FERRI, M. H.; COLISSI, J. K. ; LAZARETTI, C. ; NETTO, P. D. G. C. . Prevalência de Hiperlipidemia mista diagnosticada em Idosos usuários do sistema único de saúde do Município de Osório/RS. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

13.

FERRI, M. H.; Vargas, T. ; LAZZARETTI, C. . Mononucleose Infecciosa e o comprometimento hepático.. 2018. (Apresentação de Trabalho/Outra).

14.

COLISSI, J. K. ; **FERRI, M. H.** ; NETTO, P. D. G. C. ; LAZARETTI, C. . PREVALÊNCIA DE EPILEPSIA EM USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE OSÓRIO/RS. 2016. (Apresentação de Trabalho/Outra).

15.

COLISSI, J. K. ; **FERRI, M. H.** ; CECOLLENO, M. M. ; KOENIG, L. F. C. ; RODRIGUES, D. A. S. ; MACHADO, L. G. ; LAZZARETTI, C. ; NETTO, P. D. G. C. . PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE OSÓRIO/RS. 2016. (Apresentação de Trabalho/Outra).

Bancas

Participação em bancas de trabalhos de conclusão

Trabalhos de conclusão de curso de graduação

1.

SILVEIRA, L. R.; Dra. Roberta Oriques Becker; **FERRI, M. H.**. Participação em banca de Luana dos Reis Silveira. Biomarcadores utilizados no diagnóstico da Doença de Parkinson. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Cenecista de Osório.

2.

ZENKNER, N. T.; Dra. Roberta Oriques Becker; **FERRI, M. H.**. Participação em banca de Nathalia Tauchert Zenkner. A eficácia da Toxina Botulínica no Tratamento de pacientes com sintomas depressivos. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Cenecista de Osório.

3.

MORAES, E. S. F.; **FERRI, M. H.**; LAZZARETTI, C.. Participação em banca de EDUARDA DA SILVA FREITAS MORAES. INCIDÊNCIA DE SÍFILIS GESTACIONAL E CONGÊNITA NA CIDADE DE OSÓRIO-RS NOS ANOS DE 2019 A 2021. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Cenecista de Osório.

4.

Dra. Roberta Oriques Becker; **FERRI, M. H.**. Participação em banca de Juliana Vasconcelos Silveira. O Que Está rolando? na Festa? Interação de Drogas Recreativas com "Benzodiazepínicos". 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Cenecista de Osório.

5.

Dra. Roberta Oriques Becker; **FERRI, M. H.**. Participação em banca de Eduardo Mendes Pereira. Esteroides Anabólicos Androgênicos: uma Revisão da Literatura Sobre Efeitos Hepáticos e Cardiovasculares. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Cenecista de Osório.

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1.

3o Congresso UFCSPA: ciência para um mundo em movimento. "EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM PRO- BIÓTICO NO TECIDO ADIPOSE DE CAMUNDONGOS MACHOS, NA FASE ADULTA E MEIA IDADE, TRATADOS COM DIETA HIPERLIPÍDICA.". 2023. (Congresso).

2.

Clinical Research Meeting. 2023. (Encontro).

3.

Encontro de Pesquisa Clínica da Santa casa de Porto Alegre. 2023. (Encontro).

4.

I Simpósio Brasil-Reino Unido sobre Mulheres na Ciência,. 2023. (Simpósio).

5.

Workshop ABRACRO 2023. 2023. (Outra).

6.

I Congresso Brasileiro em Biociências Aplicadas à Saúde (CBBAS). EFEITO DE DIFERENTES DIETAS E DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICO SOBRE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS EM CAMUNDONGOS MACHOS. 2022. (Congresso).

7.

I Congresso Brasileiro em Biociências Aplicadas à Saúde (CBBAS). Trabalho COMPORTAMENTO DE IMPULSIVIDADE E DO TIPO ANSIOSO EM CAMUNDONGOS MACHOS ALIMENTADOS COM DIFERENTES DIETAS E SUPLEMENTADOS COM PROBIÓTICO. 2022. (Congresso).

8.

I Congresso Brasileiro em Biociências Aplicadas à Saúde (CBBAS). EFEITO DA INTERVENÇÃO DE DIFERENTES DIETAS E SUPLEMENTAÇÃO COM PROBIÓTICO NO BULBO OLFATORIO DE CAMUNDONGOS MACHOS ADULTOS,. 2022. (Congresso).

9.

I Congresso DOHaD Brasil. Effects of different maternal diet on adipose tissue inflammation and liver tissue oxidative stress in dams mice and their female offspring. 2022. (Congresso).

10.

LVII Congresso Anual da SBFIS. 2022. (Congresso).

11.

XXXVI Reunião Anual da FESBE 2022. 2022. (Congresso).

12.

8º MoExp - Mostra de Ensino, Extensão e Pesquisa do Campus Osório. Prevalência de Hiperlipidemia mista diagnosticada em Idosos usuários do sistema único de saúde do Município de Osório/RS. 2018. (Seminário).

13.

36º Semana científica do HCPA. PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES USUÁRIOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE OSÓRIO/RS.. 2016. (Exposição).

14.

I Jornada de análises clínicas do Litoral Norte. 2016. (Seminário).

15.

II Semana acadêmica da Biomedicina - FACOS. 2015. (Outra).

16.

Jornada acadêmica da Biomedicina - UFCSPA. 2015. (Seminário).