

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

Natália Perin Schmidt

**Análise do potencial probiótico de
Lactobacillus rhamnosus LB1.5
através de parâmetros bioquímicos,
inflamatórios, genéticos e
comportamentais em camundongos
machos adultos alimentados com
dieta hiperlipídica**

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2024

Natália Perin Schmidt

**Análise do potencial probiótico de
Lactobacillus rhamnosus LB1.5
através de parâmetros bioquímicos,
inflamatórios, genéticos e
comportamentais em camundongos
machos adultos alimentados com
dieta hiperlipídica**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Dra. Márcia Giovenardi
Coorientadora: Dra. Renata Padilha Guedes

**Porto Alegre
2024**

Catálogo na Publicação

Schmidt, Natália Perin

Análise do potencial probiótico de *Lactocaseibacillus rhamnosus* LBl.5 através de parâmetros bioquímicos, inflamatórios, genéticos e comportamentais em camundongos machos adultos alimentados com dieta hiperlipídica / Natália Perin Schmidt. -- 2024.

73 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

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

Orientador(a): Márcia Giovenardi ; coorientador(a): Renata Padilha Guedes.

1. obesidade. 2. comportamento tipo-ansioso. 3. neuroinflamação. 4. interleucina-6. 5. sirtuína 1. I. Título.

INSTITUIÇÃO E FONTE FINANCIADORA

Instituição:

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

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Fonte financiadora:

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

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora prof.^a Dra. Márcia Giovenardi, agradeço imensamente pela confiança, respeito e carinho. A oportunidade de vivenciar tantos aprendizados no laboratório fizeram com que eu admirasse muito o teu trabalho. Tuas observações foram essenciais para que mantivéssemos o foco e a qualidade. És referência e inspiração como professora e pessoa.

À minha coorientadora, prof.^a Dra. Renata Padilha Guedes, auxiliando nas discussões e com sugestões extremamente pertinentes para o desenvolvimento deste estudo.

À professora Amanda da Motta, que além de membro da comissão de acompanhamento, sempre esteve presente ao longo das muitas etapas deste projeto, participando das discussões do estudo piloto até a produção dos probióticos. Pela prontidão de nos atender nas demandas e pelo profissionalismo, uma professora e pessoa que tive um enorme prazer em conhecer.

À Ana Carolina, membro da minha comissão de acompanhamento, que gentilmente me apresentou à professora e ao grupo. Acima de tudo, que, com tanto carinho, me levou ao mundo da pesquisa, e especialmente me mostrou cada cantinho do lab 502.

Ao grupo de pesquisa, pois o trabalho em equipe nos leva muito mais longe. Não fazemos nada sozinhos, e o apoio e companheirismo em todas as etapas é essencial para o desenvolvimento deste trabalho e dos muitos que ainda virão.

À Nicole, colega, amiga, parceira, confidente. Tudo o que sei sobre como lidar com nossos camundongos, foi ela quem me ensinou. Desejo a todos que tenham uma Nic como parceira ao longo da sua jornada acadêmica.

À Priscila, que quando eu já estava no segundo tempo da partida, entrou não só na pesquisa, mas também na minha vida. Sim, amiga de outras vidas, que tive a alegria de conviver ao longo desses anos.

À Milena, guerreira que só ela. Muitos assuntos em comum, como filhos e a necessidade de conciliar mil compromissos com o trabalho e com a pesquisa, nos tornou confidentes para conseguirmos seguir em frente.

À Brenda e à Patrícia, parceiras não somente do lab, mas de congresso. Aprendi demais com vocês, inclusive a curtir uma viagem buziana como ninguém, junto ao nosso querido colega Jeferson. Obrigada por tanto.

Aos alunos de iniciação científica, Thais, Daiana e Juan, aos muitos colegas e colaboradores da UFCSPA, pela parceria na realização de experimentos e por serem tão gentis. Aos professores do PPG Biociências, em especial prof.^a Alethea e prof.^a Marilene, por pacientemente terem nos ajudado nas análises.

Um agradecimento especial à CAPES, à UFCSPA e à UFRGS, pelo suporte financeiro e pela infraestrutura necessária para a realização desta pesquisa.

Aos meus pais, Ricardo e Remis, e meu irmão, André, por acreditarem em mim, pela motivação e apoio incondicional, por serem minha base. Eu sou muito privilegiada por pertencer a esta família.

Ao meu marido, Diego, sempre respeitando meus estudos e dedicação, pelo amor, incentivo, apoio constante e por tornar minha jornada mais leve.

Aos meus filhos, Alice e Bento, por serem a maior motivação da minha vida.

A todos, meu sincero agradecimento.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Obesidade.....	13
1.2 Dieta Hiperlipídica.....	15
1.2.1 Dieta Hiperlipídica e Tecido Adiposo.....	16
1.2.2 Dieta Hiperlipídica e Tecido Hepático.....	17
1.2.3 Dieta Hiperlipídica e Sistema Nervoso Central	19
1.3 Estresse Oxidativo.....	21
1.4 Tratamentos não farmacológicos.....	23
1.4.1 <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> LB1.5	26
2. OBJETIVOS	28
2.1 Objetivo Geral.....	28
2.2 Objetivos específicos.....	28
3. REFERÊNCIAS	29
4. ARTIGOS CIENTÍFICOS	41
4.1 Artigo científico 1: <i>Effect of Probiotic Lacticaseibacillus rhamnosus</i> LB1.5 on Anxiety-like Behavior, Neuroprotection and Neuroinflammation Markers of Male Mice Fed a High-Fat Diet.....	42
5. CONCLUSÕES	57
6. PERSPECTIVAS	58
7. ANEXO A – PARECER CEUA DO PROJETO DE PESQUISA	59
8. APÊNDICE – CURRÍCULO LATTES	64

LISTA DE ABREVIATURAS

AGL: Ácidos graxos livres

AGS: Ácidos graxos saturados

BAL: Bactérias ácido-láticas

BHE: Barreira hematoencefálica

CAT: Catalase

CHC: Carcinoma hepatocelular

CONT: Dieta controle

DAMPs: Padrões moleculares associados a danos

DCNT: Doenças crônicas não transmissíveis

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

EO: Estresse oxidativo

EROs: Espécies reativas de oxigênio

GPX: Glutathione peroxidase

HFD: Dieta hiperlipídica

IMC: Índice de massa corporal

MAFLD: Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos

PROB: Probiótico

SNC: Sistema Nervoso Central

SOD: Superóxido dismutase

TA: Tecido adiposo

TG: Triglicerídeos

TGI: Trato gastrointestinal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenvolvimento e remodelação do tecido adiposo.....	17
Figura 2. Estágios da doença hepática	19
Figura 3. Inflamação sistêmica associada à obesidade e ativação da microglia e astrócitos	21
Figura 4. Abordagens no tratamento da obesidade.....	23
Figura 5. Alterações cognitivas e comportamentais na obesidade.....	25

RESUMO

Atualmente a obesidade é um dos mais graves problemas de saúde pública, sendo um fator de risco significativo para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Sua prevalência tem aumentado acentuadamente nas últimas décadas, tanto no Brasil quanto no mundo. Em busca de terapias eficazes para o controle da obesidade, estudos sobre intervenções na modulação da microbiota intestinal, através da suplementação de probióticos, têm mostrado resultados promissores. Esta tese teve como objetivo avaliar o efeito do probiótico *Lactocaseibacillus rhamnosus* LB1.5 em parâmetros bioquímicos, inflamatórios, redox, genéticos e comportamentais em camundongos machos adultos alimentados com dieta hiperlipídica (HFD). Aos 21 dias de idade, logo após o desmame, os animais foram divididos em quatro grupos: controle (CONT), controle com probiótico (CONT + PROB), HFD, e HFD com probiótico (HFD + PROB), sendo alimentados por 13 semanas. O probiótico *Lact. rhamnosus* LB1.5 ($3,1 \times 10^8$ UFC/mL, derivado de leite de búfala) foi administrado por gavagem três vezes por semana. Os grupos sem suplementação receberam leite desnatado na mesma quantidade e frequência. Aos 105 dias de idade, os animais foram submetidos ao teste claro-escuro, visando mensurar o comportamento do tipo ansioso, e aos 110 dias, foram eutanasiados para coleta de sangue e tecidos (tecido adiposo, hepático e cerebral). Nas amostras de sangue foram determinadas as concentrações de glicose, triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL e citocinas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10). No hipocampo analisamos neuroinflamação, por meio dos marcadores GFAP e IBA1, e a atividade da tirosina hidroxilase no córtex cerebral. Além disso, analisamos a expressão gênica, a nível transcricional, no córtex pré-frontal dos genes BDNF, SIRT1, NRF2. Já, no tecido adiposo e hepático foram realizados estudos histomorfológicos, do estado redox (TBARS e sulfidrilas) e expressão gênica de sirtuína 1 no tecido hepático. Os resultados demonstraram que a suplementação com *Lact. rhamnosus* LB1.5 reduziu os níveis séricos de IL-6, promoveu uma redução no comportamento semelhante à ansiedade e aumentou os níveis de sulfidrilas no fígado dos animais que receberam HFD+PROB quando comparado ao HFD. Houve uma redução na

imunorreatividade para GFAP no córtex cerebral dos animais HFD em comparação com o grupo CONT, mas sem efeito da suplementação com o probiótico. No hipocampo, observou-se uma interação entre dieta e suplementação, bem como um efeito significativo da suplementação probiótica. Nos animais HFD foi observado um maior número de células Th positivas no córtex cerebral em comparação com o CONT. O perfil obesogênico dos animais HFD incluiu aumento significativo de peso, de níveis de TBARS, esteatose hepática e aumento no peso do tecido adiposo e área dos adipócitos em comparação com o CONT. No entanto, apesar dos resultados encontrados, são necessários estudos complementares para explorar o potencial do *Lact. rhamnosus* LB1.5 como alvo para intervenções terapêuticas na obesidade.

Palavras-chave: interleucina-6, comportamento tipo-ansioso, neuroinflamação, obesidade, sirtuína 1, tirosina hidroxilase.

ABSTRACT

Obesity is currently one of the most serious public health problems, being a significant risk factor for chronic non-communicable diseases. Its prevalence has increased markedly in recent decades, both in Brazil and worldwide. In search of effective therapies to control obesity, studies on interventions in modulating the intestinal microbiota, through probiotic supplementation, have shown promising results. This thesis aimed to evaluate the effect of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 on biochemical, inflammatory, redox, genetic and behavioral parameters in adult male mice fed a high-fat diet (HFD). At 21 days of age, immediately after weaning, the animals were divided into four groups: control (CONT), control with probiotic (CONT + PROB), HFD, and HFD with probiotic (HFD + PROB), being fed for 13 weeks. probiotic. *Lact rhamnosus* LB1.5 (3.1×10^8 CFU/mL, derived from buffalo milk) was administered by gavage three times a week. The groups without supplementation received skimmed milk in the same quantity and frequency. At 105 days of age, the animals were subjected to the light-dark test, aiming to measure anxiety-type behavior, and at 110 days, they were euthanized for blood and tissue collection (adipose, liver and brain tissue). In blood samples, concentrations of glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL, LDL and cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10) were determined. In the hippocampus, we analyzed neuroinflammation, using the markers GFAP and IBA1, and the activity of tyrosine hydroxylase in the cerebral cortex. Furthermore, we analyzed gene expression, at the transcriptional level, in the prefrontal cortex of the genes BDNF, SIRT1, NRF2. Histomorphological studies, redox status (TBARS and sulfhydryls) and gene expression of *sirtuin 1* in liver tissue were carried out in adipose and liver tissue. The results demonstrated that supplementation with *Lact. rhamnosus* LB1.5 reduced serum IL-6 levels, promoted a reduction in anxiety-like behavior and increased sulfhydryl levels in the liver of animals that received HFD+PROB when compared to HFD. There was a reduction in GFAP immunoreactivity in the cerebral cortex of HFD animals compared with the CONT group, but with no effect from probiotic supplementation. In the hippocampus, an interaction between diet and

supplementation was observed, as well as a significant effect of probiotic supplementation. In HFD animals, a greater number of positive Th cells were observed in the cerebral cortex. The obesogenic profile of HFD animals included a significant increase in weight, TBARS levels, hepatic steatosis and an increase in adipose tissue weight and adipocyte area compared to CONT. However, despite the results found, additional studies are needed to explore the potential of *Lact. rhamnosus* LB1.5 as a target for therapeutic interventions in obesity.

Keywords: interleukin-6, anxiety-like behavior, neuroinflammation, obesity, sirtuin 1, tyrosine hydroxylase.

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como uma doença multifatorial complexa, resultante do excesso de adiposidade prejudicial à saúde. Uma estimativa utilizada para avaliar o grau de obesidade em adultos é o índice de massa corporal (IMC). Ele calcula de forma geral a adiposidade, identificando sobrepeso e obesidade com base no peso do indivíduo em quilogramas (kg) dividido pela altura ao quadrado em metros (m²). A OMS classifica como sobrepeso os indivíduos com IMC acima de 25 Kg/m², como obesos aqueles com IMC \geq 30 Kg/m² e como obesos mórbidos os que apresentam IMC \geq 40 Kg/m². No entanto, o IMC não considera a composição corporal, nem a distribuição do excesso de gordura, tampouco as variações individuais em termos de sexo, etnia e idade em relação à quantidade de massa magra (WHO, 2018).

Sendo assim, embora amplamente utilizado, o IMC tem limitações bem documentadas. Sendo uma medida de tamanho e não de saúde, é útil como ferramenta de rastreio no nível individual e para estimar o excesso de peso e a obesidade em nível populacional (World Obesity Federation, 2024). Apesar de suas limitações, o IMC é amplamente utilizado por ser uma ferramenta simples, prática e de baixo custo (WHO, 2018).

A obesidade é atualmente um dos mais graves problemas de saúde pública, sendo que sua prevalência vem crescendo acentuadamente nas últimas décadas, inclusive nos países em desenvolvimento. Atinge todas as idades, gêneros e classes sociais, sobrecarregando o sistema de saúde com uma demanda crescente de atendimento às doenças crônicas relacionadas à obesidade (Finkelstein et al., 2012; González-Muniesa et al., 2017).

As estimativas para níveis globais é que quase 3,3 bilhões de adultos poderão ser afetados até 2035, em comparação com 2,2 bilhões em 2020. Isto reflete um aumento de 42% dos adultos em 2020 para mais de 54% até 2035 (World Obesity Federation, 2024). No Brasil, segundo dados epidemiológicos da pesquisa VIGITEL, 57,2 % da população adulta brasileira está com sobrepeso e 22,4 % obesa. Esses resultados indicam que a cada quatro brasileiros adultos, um é

classificado como obeso. Neste cenário, destaca-se a cidade de Porto Alegre (RS) com mais de 50% da população adulta com sobrepeso e 19,9% obesos (BRASIL, 2020).

Sabe-se que, tanto os fatores genéticos como os ambientais, desempenham um papel crucial no desenvolvimento da obesidade. O ambiente em que se vive exerce influência na adoção e na manutenção de uma vida mais saudável, já que ambientes obesogênicos são promotores ou facilitadores de escolhas alimentares pouco saudáveis e comportamentos sedentários, pois dificultam a prática regular de atividade física. Fatores socioeconômicos, psicológicos, comportamentais e o estilo de vida moderno contribuem diretamente para seu agravamento, sendo a dieta, com alimentação abundante em calorias, gorduras e açúcares (Swinburn et al., 2011), e o sedentarismo excessivo, os principais fatores ambientais envolvidos (Tappy L., 2004; Bastías-Pérez M et al., 2020).

Por ser caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, a obesidade é considerada fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como doenças cardiovasculares (Powell-Wiley et al., 2021), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Wentworth et al., 2010), doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD) (Eslam et al., 2020; Chen et al., 2023), entre outros (Demark-Wahnefried et al., 2012; Alford et al., 2018; Avgerinos et al., 2019). Além disso, impacta negativamente o funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC), causando dano neuronal e predispondo o aparecimento de diversas doenças neurológicas como a depressão, Parkinson e o Alzheimer (Morales et al., 2014) o que, por sua vez, eleva o risco de mortalidade (Pi-Sunyer, 2009; Di Angelantonio et al., 2016; GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017; Pregoica et al., 2020).

Diante deste cenário desafiador, é importante ressaltar que o tratamento da obesidade é abrangente e requer uma abordagem multidisciplinar. Isso inclui intervenções nos padrões de vida, tais como ajustes na dieta e a adoção de uma rotina de atividade física regular (ABESO, 2016).

Apesar de abordagens como a cirurgia bariátrica ou a perda de peso combinada com o uso de medicamentos supressores de apetite estarem associadas a melhores resultados, ambos os métodos apresentam sérios efeitos

colaterais e complicações a longo prazo. Conseqüentemente, o manejo da obesidade continua sendo um desafio considerável (Kang e Park, 2012; World Obesity Federation, 2024).

1.2 DIETA HIPERLIPÍDICA

A dieta hiperlipídica (HFD) é caracterizada por uma alta proporção de gordura como fonte primária de energia, e o teor elevado de gordura na alimentação é amplamente reconhecido como um dos principais impulsionadores do aumento da adiposidade. Estudos indicam que a ingestão diária total de energia proveniente de dietas com mais de 30% de gordura pode contribuir diretamente para o desenvolvimento da obesidade (Harris, 1992; Budohoski, 1993; Santos, 2013; Bastías-Pérez et al., 2020).

Em modelo animal, a indução de obesidade por meio do consumo de HFD, é amplamente utilizada devido à sua relevância para a compreensão dos efeitos prejudiciais nos hábitos alimentares da população, como o aumento do consumo de alimentos ricos em gordura, mais palatáveis e facilmente acessíveis (Pereira et al., 2018).

Esse padrão alimentar promove acúmulo de gordura visceral, contribuindo para o desenvolvimento de condições como hiperlipidemia, resistência à insulina, hipertensão, aterosclerose, DM2, síndrome metabólica, acompanhadas por alterações na morfologia e metabolismo dos adipócitos (Stunkard et al., 2003; Ford et al., 2004; Goodpaster et al., 2005; Buettner et al., 2007; Laborde et al., 2013).

Os ácidos graxos saturados (AGS), predominantemente presentes nos alimentos modernos, desempenham um papel significativo nesse contexto, desencadeando uma resposta inflamatória de baixo grau, promovendo não somente aumento no consumo calórico devido à sua maior palatabilidade, mas também interferindo em vias moleculares importantes, incluindo aquelas relacionadas à regulação do apetite (Milanski et al., 2009) e alteração de citocinas pró-inflamatórias (Weisberg et al., 2003; Cai et al., 2005; Cordner et al., 2015; Ahmed et al., 2021).

1.2.1 DIETA HIPERLIPÍDICA E TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo (TA) é composto por adipócitos, células do sistema imunológico, células endoteliais (vasos sanguíneos e linfáticos) e células-tronco/estromais. Suas funções estão associadas ao depósito de energia, metabolismo energético, sistema endócrino e reparo tecidual (Ibrahim, 2010; Thompson et al., 2012; Hassan et al., 2014; Scheja e Heeren, 2019; Lenz et al., 2020; Gaspar et al., 2021).

O TA desempenha um papel fundamental na regulação metabólica, secretando diversos hormônios, incluindo a leptina, produzida principalmente pelos adipócitos brancos, que tem o efeito de suprimir a alimentação e aumentar o gasto energético (Münzberg et al., 2015). Por outro lado, a adiponectina melhora a sensibilidade à insulina e pode influenciar o SNC, estimulando o apetite e reduzindo o gasto energético (Bloemer et al., 2018).

Além desses hormônios, o tecido adiposo secreta uma variedade de outros peptídeos hormonais associados à resistência à insulina e à síndrome metabólica, como resistina, apelina, omentina, vaspina, entre outros (Kahn et al., 2019). Essa complexa interação hormonal desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo e na manutenção do equilíbrio energético do organismo.

Uma dieta desequilibrada leva a uma ingestão de energia além das necessidades do corpo, resultando no armazenamento do excedente na forma de gordura, tanto no TA quanto em órgãos (Haas et al., 2012; Belaj e Eller 2012; Andreson et al., 2015; Gadde et al., 2018). O TA é composto por células altamente especializadas que têm a capacidade de acumular e armazenar lipídios na forma de triglicerídeos (TG) (Kahn et al., 2019). Esse acúmulo de TG desencadeia uma série de alterações, tornando-os disfuncionais, incluindo aumentando no tamanho (hipertrofia), na quantidade de adipócitos (hiperplasia) e promovendo infiltração de células imunológicas, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias (Raja et al., 2021, Hotamisligil, 2017, McLaughlin et al., 2016). Esse processo, resulta em uma condição pró-inflamatória crônica, persistente de baixo grau, que desencadeia repercussões sistêmicas, culminando na síndrome metabólica (Martin-Jiménez et al., 2017; Khazen et al., 2019; Zhao et al., 2020; Wang et al., 2020).

A figura 1 apresenta a sequência da conversão de pré-adipócitos em adipócitos maduros, seguida pela expansão adiposa resultante da proliferação de pré-adipócitos e da hiperplasia de adipócitos. Posteriormente, ocorre a hipertrofia dos adipócitos, seguida por inflamação do tecido adiposo e alterações nos hormônios adipocitários, que culminam na resistência à insulina (Kahn et al., 2019).

O TA disfuncional libera altos níveis de ácidos graxos livres (AG) e adipocinas para a corrente sanguínea, atingindo outros órgãos como fígado, coração e grandes artérias, podendo resultar em um maior acúmulo de gordura nesses tecidos e alterar sua função (Herold e Kalucka, 2021).

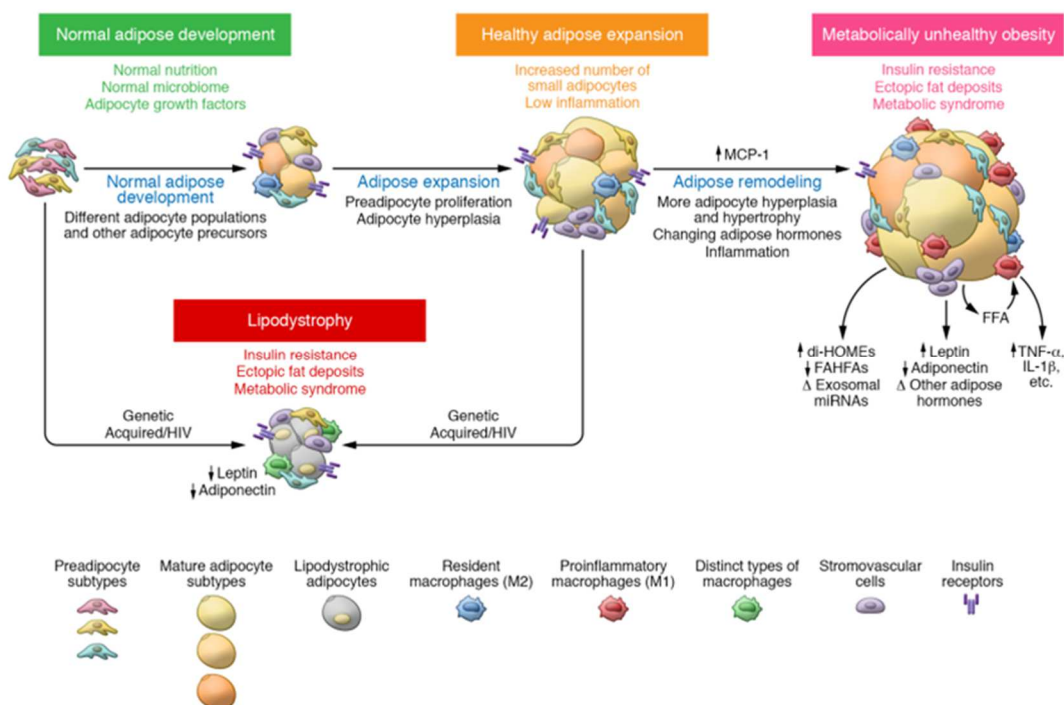


Figura 1: Desenvolvimento e remodelação do tecido adiposo (Figura de Kahn et al., 2019).

1.2.2 DIETA HIPERLIPÍDICA E TECIDO HEPÁTICO

O fígado, o maior órgão do corpo humano, desempenha um papel fundamental na manutenção da vida, recebendo um duplo suprimento sanguíneo. Cerca de 20% desse fluxo contém oxigênio, enquanto os restantes 80% trazem nutrientes vitais através da veia porta. O fígado representa aproximadamente 25% do débito cardíaco total, destacando sua importância nas funções metabólicas e

bioquímicas, incluindo a excreção de metabólitos de fármacos (Nunes et al., 2006, Barrett et al., 2014).

A doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD) é comum, afeta um quarto da população e não possui terapia medicamentosa aprovada. A patogênese heterogênea das doenças hepáticas gordurosas metabólicas, possui causas complexas, como a ingestão de álcool, predisposição genética, estado metabólico e microbiota, assim como os hábitos alimentares provenientes de dietas ricas em gordura, sendo a obesidade um fator de risco primário para MAFLD (Eslam et al., 2020).

A MAFLD emerge como um distúrbio metabólico complexo, com elevada prevalência no mundo ocidental (Utzschneider e Kahn, 2006; Eslam et al., 2020; Chen et al., 2023). É uma das mais frequentes causas de doença hepática, acometendo todas as faixas etárias e ambos os sexos (Miquelito et al., 2022). Condição clínica patológica de amplo espectro e com expressiva capacidade evolutiva, que engloba a esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado) e a esteato-hepatite (acúmulo de gordura que resulta em sinais de inflamação no fígado), podendo progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Estima-se que entre 10-40% da população geral apresenta esteatose, e de 1,2-4,8% evolui para esteato-hepatite (Lonardo et al., 2020).

A evolução desse processo envolve complexos mecanismos celulares, incluindo a liberação de citocinas inflamatórias, resultando em danos hepáticos que desencadeiam uma inflamação crônica, enquanto ocorre o acúmulo progressivo de gordura nos hepatócitos, que são gradualmente danificados (Francque et al., 2021). Pode levar à formação de tecido fibrótico com formação de nódulos, configurando a cirrose e estabelecendo a progressão da doença hepática (Martínez-Esparza M et al., 2015; Kořínková et al., 2020; Miquelito et al., 2022) (Figura 2).

Dessa forma, a HFD provoca alterações significativas no fígado e em tecidos periféricos (Buettner R et al., 2007; Sun et al., 2023). O acúmulo de lipídios no tecido hepático desenvolve-se quando a captação de AG e síntese de TG é maior que a oxidação desses AG, podendo gerar sérios danos ao fígado (Fabbrini et al., 2010).

O consumo de HFD leva a desordens no processo de absorção, síntese, degradação e secreção de AG pelo fígado, desencadeando resistência à insulina e acúmulo ectópico de gordura no tecido hepático (Ahmed, 2015).

As doenças hepáticas crônicas possuem etiologia multivariada, embora existam diversos mecanismos propostos para a instalação da doença, propõe-se que ela ocorra em múltiplas fases, porém, independente da sua etiologia, são frequentemente acompanhadas de aumento do estresse oxidativo (EO). Esse processo crônico gera uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) e redução da defesa antioxidante (Buzzetti et al., 2016).

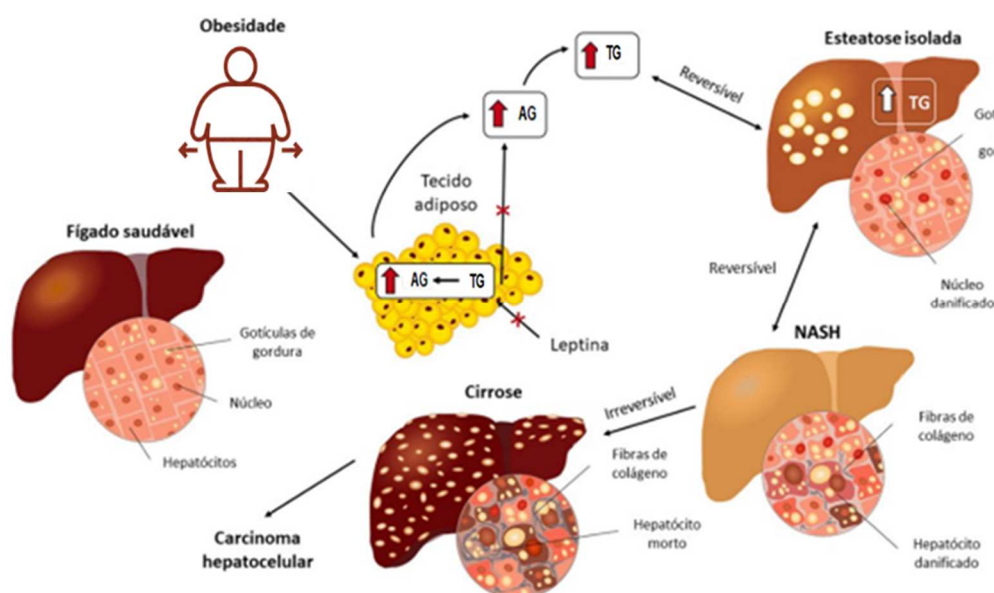


Figura 2: Estágios da doença hepática (Figura adaptada de Kořínková et al., 2020).

1.2.3 DIETA HIPERLIPÍDICA E SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O SNC é constituído por dois tipos de células: neurônios e células gliais, que compreendem astrócitos, oligodendrócitos e micróglia (Kwon e Koh, 2020). Os astrócitos, predominantes no tecido nervoso, desempenham papel fundamental no crescimento e desenvolvimento celular, fornecendo nutrientes e liberando neuromoduladores. Em condições normais, os astrócitos integram a unidade neurovascular da barreira hematoencefálica (BHE), atuando como interface entre neurônios e vasos sanguíneos no cérebro (Refolo e Stefanova, 2019). As células da micróglia são as sentinelas imunes inatas mais abundantes que residem no

parênquima cerebral (You et al., 2019), desempenham um papel na manutenção da homeostase do SNC, realizam fagocitose de neurônios apoptóticos, e estão envolvidas no remodelamento sináptico, além de responder aos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs) (Prinz et al., 2019; Cserép et al., 2020).

No contexto da obesidade, o TA produz citocinas inflamatórias, desencadeando uma inflamação crônica de baixo grau e estimulando os macrófagos de outros tecidos, como fígado e músculo, a produzirem ainda mais citocinas pró-inflamatórias (Guillemot-Legrís e Muccioli, 2017).

Essa inflamação sistêmica aumenta a permeabilidade da BHE, facilita a entrada de moléculas pró-inflamatórias no tecido cerebral (Erion et al., 2014; González-Olmo et al., 2021, Miller e Spencer, 2014; Almeida-Suhett et al., 2017), induzindo neuroinflamação e EO no SNC (Castanon et al., 2015; Salas-Venegas et al., 2022). Os sinais inflamatórios periféricos ativam a micróglia, que aumenta a liberação de citocinas, ativando os astrócitos e promovendo uma condição neuroinflamatória crônica, o que pode resultar em danos neuronais, conforme ilustrado na Figura 3 (Salas-Venegas et al., 2022).

Este processo reduz a expressão das proteínas das junções celulares da BHE, comprometendo sua integridade e permitindo a passagem desregulada de moléculas entre o sangue e o SNC (Salas-Venegas et al., 2022), impactando a estrutura e função cerebral, promovendo danos neurológicos e cognitivos, como o desenvolvimento de ansiedade, depressão, déficits de memória e de comportamento (Treviño et al., 2015; Procaccini et al., 2016; Guillemot-Legrís e Muccioli, 2017; Alonso-Caraballo et al., 2019, Leite e Ribeiro, 2020; Alexaki, 2021; Pflanz et al., 2022).

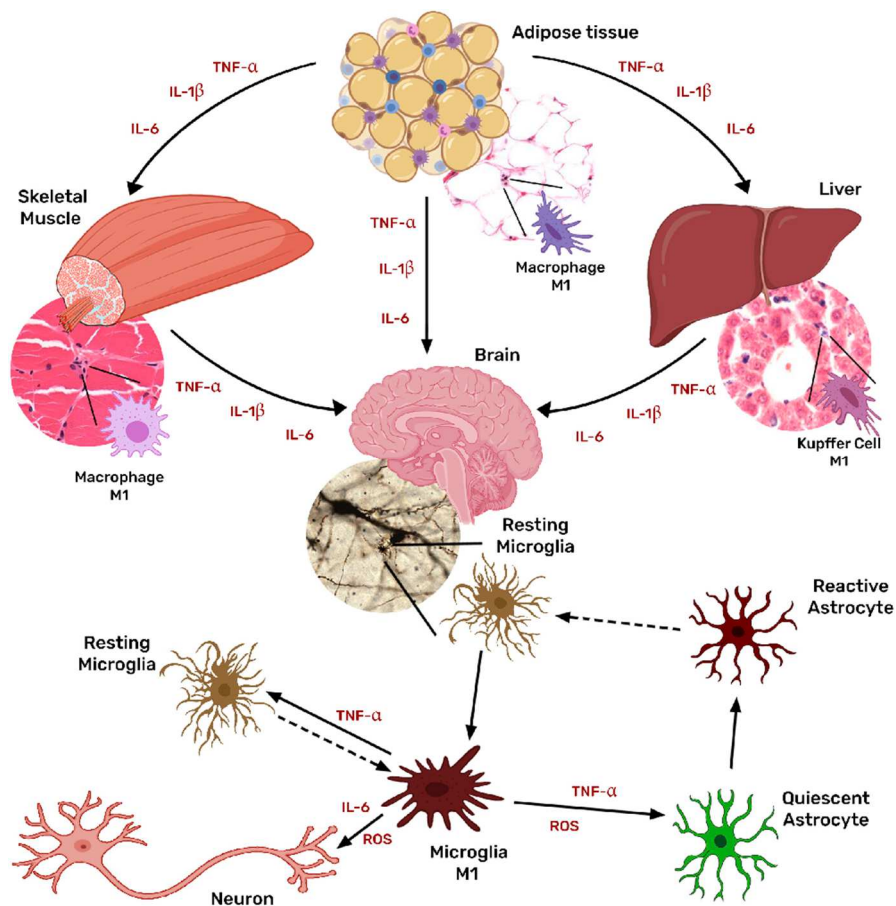


Figura 3: Inflamação sistêmica associada à obesidade e ativação da microglia e astrócitos (Figura de Salas-Venegas et al., 2022)

1.3 ESTRESSE OXIDATIVO

Em 1985, Sies definiu o EO como “desequilíbrio do sistema pró-oxidante/antioxidante, em favor dos pró-oxidantes, levando ao dano potencial”. O EO ocorre quando as EROs não são contrabalançadas pela ação das defesas antioxidantes, como, por exemplo, as catalisadas pela superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e pela glutathiona peroxidase (GPX). Pode ocorrer também por uma perturbação do equilíbrio redox das células (Pisoschi e Pop, 2015). Os oxidantes também podem ser gerados por diferentes tipos de radiações, como raio-X, ultrassom e micro-ondas (Stahl e Sies, 1997).

O EO afeta proteínas, lipídios e o DNA, podendo levar à citotoxicidade (Betteridge, 2000). 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 (Sies, 1985; Halliwell, 2012; Lopez-Alarcón e Denicola, 2013).

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 EO, protegendo as células contra danos causados por espécies reativas (Halliwell e Gutteridge, 2007; Halliwell, 2012).

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 leguminosas (Devaraj et al., 2005). O ácido ascórbico, conhecido como vitamina C, também um eficiente antioxidante, está presente nos processos de regeneração do α -tocoferol (Devaraj et al., 2005). Somando-se aos demais antioxidantes não-enzimáticos, como o β -caroteno (precursor da vitamina A), abundante em frutas e vegetais amarelo-alaranjados (Krinsky e Johnson, 2005). Assim como a glutatona, que possui papel central na biotransformação e eliminação de xenobióticos e na defesa das células contra o estresse oxidativo (Huber et al., 2008).

O desequilíbrio entre os fatores oxidantes e a defesa antioxidante, que pode ser ocasionado pela HFD, irá resultar em efeitos adversos para o organismo, levando à oxidação de biomoléculas e consequente comprometimento de suas funções biológicas, além de distúrbios na homeostase, o que caracteriza o EO (Finkel e Holbrook et al., 2000; Roberts et al., 2009). Estudos demonstram que a relação entre a dieta rica em gordura e EO desempenham um papel crítico na patogênese de diversas doenças (Muthulakshmi e Saravanan, 2013), como as doenças hepáticas, que apresentam altos níveis de EROs, e participam da fibrogênese hepática, contribuindo para lesões de isquemia/regeneração, necrose e apoptose (Cichoż-Lach et al., 2014) e desempenhando um papel crucial no início e na progressão de doenças hepáticas (Loguercio et al., 2001; Masarone et al., 2018).

A obesidade também é caracterizada por um estado oxidante-antioxidante desequilibrado (Vona et al., 2021; Karaouzene et al., 2011; Warolin et al., 2014; Kaur et al., 2014; Gallardo et al., 2015), onde as adipocinas pró-inflamatórias

desencadeiam cascatas de sinalização que podem ativar enzimas responsáveis pela geração de EROs (Abdelazim et al., 2024). Portanto, o EO pode ser tanto o gatilho quanto o resultado da obesidade (Rani et al., 2016).

1.4 TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS

Estratégias para o tratamento do sobrepeso e da obesidade abrangem intervenções no estilo de vida, dieta, medicamentos e cirurgia bariátrica. As diferentes abordagens devem ser baseadas em evidências, levando em consideração o histórico de peso corporal, o IMC e a presença de comorbidades, conforme ilustrado na Figura 4.

A variação interindividual da obesidade deve ser destacada, buscando uma perda de peso segura e sustentável até que as causas subjacentes sejam identificadas e abordadas (Angelidi et al., 2022).

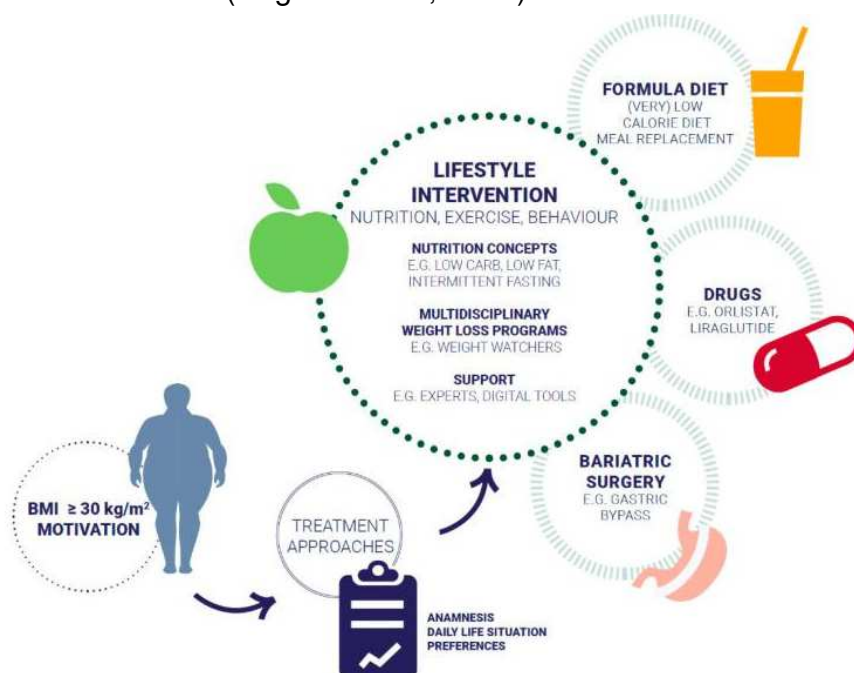


Figura 4: Abordagens no tratamento da obesidade (Figura adaptada de Wiechert & Holzapfel, 2021).

Com avanços científicos, a busca por terapias eficazes para o controle da obesidade tem sido intensificada (Müller et al., 2022). Estratégias antiobesidade inovadoras, como farmacoterapia, administração de medicamentos, vacinas,

terapia genética e modulação do microbioma, estão sendo exploradas (Angelidi et al., 2022).

Entre as abordagens não farmacológicas, estudos sobre intervenções nutricionais para modular a microbiota intestinal são promissores no controle do sobrepeso e obesidade, além de contribuir para a prevenção do declínio cognitivo (Rios et al., 2017).

O microbioma humano refere-se ao conjunto de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal (TGI), incluindo bactérias, vírus, fungos e outros microrganismos, seus genes e seus produtos que colonizam nosso organismo desde o nascimento e são transferidos verticalmente (de Vos et al., 2022). A microbiota intestinal, um ecossistema complexo e dinâmico, desempenha papel crucial na regulação do eixo intestino-cérebro e na manutenção da saúde (Sender et al., 2016; Koh e Bäckhed, 2020; Chen et al., 2021).

A obesidade, causada pela HFD, pode impactar a diversidade e a estabilidade da microbiota intestinal. Esse desequilíbrio na microbiota, denominado disbiose intestinal, tem um efeito negativo sobre o microambiente, desencadeando inflamação sistêmica (Rios et al., 2017). Essas alterações podem influenciar a absorção de energia do hospedeiro e afetar a permeabilidade intestinal (Cani et al., 2009; Henao-Mejia et al., 2012; Dongarrà et al., 2013; Marchesi et al., 2016).

A microbiota disbiótica altera a comunicação entre o intestino e o eixo cerebral, contribuindo para alterações de humor como ansiedade, depressão, reatividade ao estresse, alterações comportamentais e cognitivas, como comprometimento da memória e redução da atenção ou da função executiva (Agusti et al., 2018) (Figura 5).

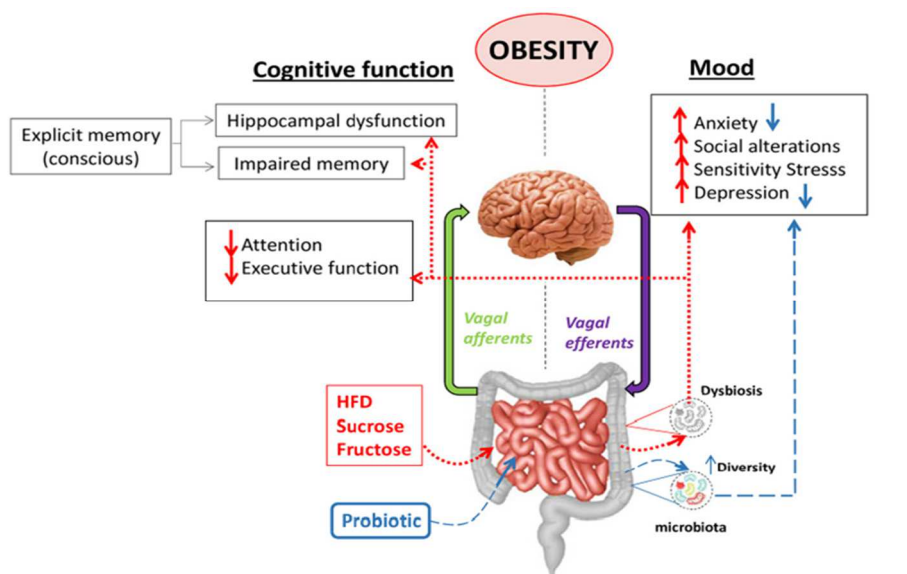


Figura 5: Alterações cognitivas e comportamentais na obesidade (Figura de Agusti et al., 2018).

Portanto, a modulação seletiva do microbioma intestinal surge como uma nova abordagem no tratamento da obesidade (Angelidi et al., 2022). Intervenções dietéticas para perda de peso demonstraram promover alterações da microbiota intestinal (Ley et al., 2006). Além disso, o uso de certos probióticos (*bifidobactérias* e *lactobacilos*) tem sido associado à melhoria de alterações de humor, como ansiedade ou depressão, por meio de diferentes mecanismos (Tillisch et al., 2013; Steenbergen et al., 2015; Kelly et al., 2016; Agusti et al., 2018; Molendijk et al., 2017; Vermeulen et al., 2018; Bear et al., 2020).

Probióticos são microrganismos vivos que compõem a microbiota intestinal, são definidos pela FAO/OMS como agentes que, em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2001; FAO, 2016). Começaram a ser estudados há mais de um século, quando foi sugerido que a “auto intoxicação intestinal” e o envelhecimento resultante poderiam ser suprimidos modificando a microbiota intestinal e substituindo micróbios proteolíticos. O primeiro produto probiótico a ser comercializado, em 1935, foi o *Lactobacillus casei*, visando combater surtos de diarreia, sendo este comercializado até hoje (WGO, 2023).

As bactérias ácido-láticas (BAL), incluindo as espécies *Lactobacillus*, têm sido utilizadas para preservação de alimentos por fermentação há milhares de anos, e vem sendo estudadas com objetivo de proporcionar potenciais benefícios à saúde, capazes inclusive de promover a longevidade (WGO, 2023). Estudos mais recentes, com cepas específicas de *Lactobacilos* e *Bifidobactérias* em modelos animais de obesidade, mostraram resultados positivos. Seus mecanismos de ação incluem modificação da microbiota, atividade antimicrobiana, exclusão competitiva de bactérias patogênicas, reforço da barreira intestinal e efeitos imunomoduladores. Estes efeitos estão associados a uma menor inflamação (Cerdó et al., 2019).

Contudo, para serem considerados probióticos, devem atender às exigências da FAO/OMS, incluindo identidade da cepa, avaliação de segurança, estudos *in vitro* e *in vivo* (FAO/WHO, 2002; Vandenplas et al., 2015).

1.4.1 *Lacticaseibacillus rhamnosus* LB1.5

O potencial probiótico de uma cepa pode ser avaliado *in vitro* por meio da determinação de sua tolerância ao ambiente gastrointestinal. O TGI é um ambiente dinâmico, dessa forma, os microrganismos expostos a ele devem ser capazes de sobreviver a várias condições de estresse, como o ambiente do ácido gástrico, o ambiente alcalino e presença de sais biliares no fluido intestinal, bem como a competição por nutrientes com outros microrganismos (Bezkorovainy et al., 2001), e suas habilidades de adesão e agregação para se fixar no epitélio intestinal (Kumar et al., 2015).

Além disso, é necessário realizar uma avaliação de inocuidade para identificar a presença de agentes antimicrobianos, susceptibilidade a eles e a presença de fatores de virulência, a fim de assegurar a segurança da cepa quando consumida pelo hospedeiro (Kaktcham et al., 2012).

Portanto, é essencial que as cepas probióticas sejam capazes de se adaptar e sobreviver a esses ambientes estressantes, possibilitando a colonização do epitélio intestinal e exercendo seus efeitos benéficos para o hospedeiro (Papadimitriou et al., 2016).

O potencial probiótico do BAL em leite de búfala vem sendo estudado devido à capacidade dessas bactérias de tolerar as condições gastrointestinais e sua aplicação potencial nas indústrias alimentícias como *starter* e/ou culturas probióticas (Madera et al., 2003; Vargas-Ramella et al., 2021). O conhecimento sobre a segurança do BAL, para garantir a inocuidade das cepas, é considerado fundamental para que seu potencial probiótico possa ser investigado (Meira et al., 2012; Gaglio et al., 2016).

Sendo assim, estudos com cepas derivadas do leite de búfala vêm sendo realizados. Estudo prévio, *in vitro*, avaliou o potencial probiótico do *Lact. rhamnosus* LB1.5 e demonstrou capacidade de adesão, de agregação e tolerância às condições de simulação intestinal (Breyer et al., 2021).

Considerando a falta de conhecimento sobre o BAL em leite de búfala, aliada à crescente produção e consumo deste leite nas últimas duas décadas no Brasil, bem como os resultados positivos com o estudo *in vitro* envolvendo o *Lact. rhamnosus* LB1.5, destaca-se a importância de investigar este leite como fonte de novos candidatos probióticos e torna-se necessário conduzir estudos *in vivo* para garantir sua atividade probiótica e efeito funcional, (Breyer et al., 2021).

Uma vez que os efeitos dos probióticos baseiam-se na capacidade de promover benefício fisiológico mensurável ao hospedeiro, podemos considerar sua utilização como estratégias não farmacológicas para mitigar o impacto negativo que as DCNT exercem sobre a qualidade de vida e os sistemas de saúde em todo o mundo. A prevenção, detecção e gerenciamento do sobrepeso e obesidade emergem como pilares fundamentais na redução desse problema.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito do probiótico do *Lact. rhamnosus* LB1.5 através de análise do estado redox, dos parâmetros bioquímicos, inflamatórios, genéticos e comportamentais em camundongos machos adultos alimentados com dieta hiperlipídica.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o consumo alimentar, o ganho de peso e os índices de obesidade (artigo 1);
- Quantificar a concentração sérica de glicose, triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL (artigo 1);
- Avaliar as concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) e antiinflamatórias (IL-10) (artigo 1);
- Mensurar o comportamento do tipo ansioso (artigo 1);
- Quantificar marcadores neuroinflamatórios (GFAP, IBA1, Th) no hipocampo e córtex cerebral (artigo 1);
- Determinar expressão gênica dos genes BDNF, SIRT1, NRF2 no córtex pré frontal (artigo 1);
- Analisar a histomorfologia do tecido adiposo e hepático (artigo 2);
- Avaliar o estado redox no tecido adiposo e hepático (artigo 2);
- Determinar expressão gênica do gene SIRT1 no tecido hepático (artigo 2).

3. REFERÊNCIAS

- ABDELAZIM, A.M., Abomughaid, M.M. Oxidative stress: an overview of past research and future insights. **All Life**. 17(1). 2024. DOI: 10.1080/26895293.2024.2316092
- ABESO - Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>
- AGUSTÍ, A., et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. **Front Neurosci**. 12:155. 2018. DOI: 10.3389/fnins.2018.00155
- AHMED, A.A., et al. Gum Arabic modifies anti-inflammatory cytokine in mice fed with high fat diet induced obesity. **Bioact. Carbohydr. Diet. Fibre**. 25:100258. 2021. DOI: 10.1016/j.bcdf.2020.100258
- AHMED, M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. **World J Hepatol**. 7(11):1450-9. 2015. DOI: 10.4254/wjh.v7.i11.1450
- ALEXAKI, V.I. The Impact of Obesity on Microglial Function: Immune, Metabolic and Endocrine Perspectives. **Cells**. 10(7)1584. 2021. DOI: 10.3390/cells10071584
- ALFORD, S., et al. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. **Obes Rev**. 19(2):269-280. 2018. DOI: 10.1111/obr.12629. PMID: 29024348.
- ALMEIDA-SUHETT, C.P. et al. Behavioral changes in male mice fed a high-fat diet are associated with IL-1 β expression in specific brain regions. **Physiol Behav**. 1(169):130-140. 2017. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.11.016
- ALONSO-CARABALLO, Y., et al. Enhanced anxiety-like behavior emerges with weight gain in male and female obesity-susceptible rats. **Behav Brain Res**. 360:81–93. 2019. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.12.002
- ANDERSON, A.S., et al. European code against cancer 4th edition: obesity, body fatness and cancer. **Cancer Epidemiol**. 39(1):S34-S45. 2015. DOI: 10.1016/j.canep.2015.01.017
- ANGELIDI, A.M. et al. Novel Noninvasive Approaches to the Treatment of Obesity: From Pharmacotherapy to Gene Therapy. **Endocr Rev**. 43(3):507–557. 2022. DOI: 10.1210/endrev/bnab034
- AVGERINOS, K.I., et al. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. **Metabolism**. 92:121-135. 2019. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.001. PMID: 30445141

BARRETT, K.E., Barman S.M, Boitano S, Brooks HL. Funções de Transporte e Metabólicas do Fígado. In: Fisiologia Médica de Ganon. McGraw-Hill Education. 24e. p. 509–18. 2014

BASTÍAS-PÉREZ, M., Serra, D., Herrero, L. Dietary Options for Rodents in the Study of Obesity. **Nutrients**. 12(11):3234. 2020. DOI: 10.3390/nu12113234. PMID: 33105762; PMCID: PMC7690621

BEAR, T.L.K., et al. The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. **Adv Nutr**. 11(4):890-907. 2020. DOI:10.1093/advances/nmaa016

BELAJ, K.J., Eller, P. The fate of fat. *Gerontology*. 58(2):120-2. 2012. DOI: 10.1159/000331798

BETTERIDGE, D.J. What is oxidative stress? **Metabolism**. 49(2):3-8. 2000. DOI: 10.1016/s0026-0495(00)80077-3

BEZKOROVAINY A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. **Am J Clin Nutr**. 73(2):399S-405S. 2001. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.399s

BLOEMER, J., et al. Role of adiponectin in central nervous system disorders. **Neural Plast**. 2018:4593530. 2018. DOI: 10.1155/2018/4593530

BRASIL. Vigitel Brasil 2019: monitoramento de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados. 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf

BREYER, G.M., 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 Antimicrob Proteins**. 13(2):468–483. 2021. DOI: 10.1007/s12602-020-09700-4

BUDOHOSKI. L., Panczenko-Kresowska, B., Langfort, J, et al. Effects of saturated and polyunsaturated fat enriched diet on the skeletal muscle insulin sensitivity in young rats. **J Physiol Pharmacol**. 44:391– 8. 1993. 44(4):391-8. PMID: 8123886

BUETTNER, R.; Jurgen, S.; Bollheimer, L.C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*. 2007;15:798–808

BUZZETTI, E., Pinzani, M., Tsochatzis, E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Metabolism**. 65(8):1038-48. 2016. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012

- CAI, D., et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. **Nature Medicine**. 11(2):183–190. 2005. DOI: 10.1038/nm1166
- CANI, P.D., Delzenne N.M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. **Curr Pharm Des**. 15(13):1546–58. 2009. DOI: 10.2174/138161209788168164
- CASTANON, N., Luheshi, G., Layé, S. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. **Front Neurosci**. 3(9):229. 2015. DOI: 10.3389/fnins.2015.00229
- CERDÓ, T., et al. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity. **Nutrients**. 11(3):635. 2019. DOI:10.3390/nu11030635
- CHEN, Y., et al. Obesity, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. **Front Endocrinol**. 14:1148934. 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1148934
- CHEN, Y., Zhou, J., Wang, L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. **Front Cell Infect Microbiol**. 11:625913. 2021. DOI: 10.3389/fcimb.2021.625913
- CHEN, Y., et al. Obesity, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. **Frontiers in Endocrinology**. 14:1148934. 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1148934
- CICHOŹ-LACH, H., Michalak, A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. **World J Gastroenterol**. 20(25):8082-91. 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8082
- CORDNER, Z.A., Tamashiro, K.L.K. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. **Physiol Behav**. 152:363–371. 2015. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.06.008
- CSERÉP, C., et al. Microglia monitor and protect neuronal function through specialized somatic purinergic junctions. **Science**. 367(6477):528–537. 2020. DOI: 10.1126/science.aax6752
- DE VOS, W.M., et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights. **Gut**. 71(5):1020-1032. 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326789
- DEMARK-WAHNEFRIED, W., Campbell, K.L., Hayes, S.C. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. **Cancer**. 118:2277-2287. 2012. DOI: 10.1002/cncr.27466
- DEVARAJ S, Jialal I. Alpha-tocopherol decreases tumor necrosis factor- α mRNA and protein from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. **Free Radic Biol Med**. 38(9):1212-20. 2005. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.01.009

DI ANGELANTONIO, E., et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. **The Lancet**. 388(10046):776-786. 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1

DONGARRÀ, M.L., et al. Mucosal immunology and probiotics. **Curr Allergy Asthma Rep**.13(1):19–26. 2013. DOI: 10.1007/s11882-012-0313-0

ERION, J.R., et al. Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. **J Neurosci**. 34(7):2618-31. 2014. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4200-13.2014

ESLAM, M., et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. **Gastroenterology**. 158(7):1999-2014.e1. 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312

FABBRINI, E., Sullivan, S., Klein, S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. **Hepatology**. 51(2):679-89. 2010. DOI: 10.1002/hep.23280

FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. Probiotics in animal nutrition: production, impact and regulation. Roma. 2016. Disponível em: <http://www.fao.org/3/a-i5933e.pdf>

FAO/WHO - Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina. 2001. Disponível em: <https://www.igb.es/digestivo/pdfs/probioticos.pdf>

FAO/WHO - Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Guideline for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada. 2002. Disponível em: <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-lyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000197343.pdf>

FINKEL, T., Holbrook, N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**. 408(6809):239-47. 2000. DOI: 10.1038/35041687

FINKELSTEIN, E.A., et al. "Obesity and Severe Obesity Forecasts Through 2030". **American Journal of Preventive Medicine**, 42(6), 563–570. 2012. DOI: 10.1016/j.amepre.2011.10.026

FORD, E., Giles, W.H., Mokdad, A.H. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. **Diabetes Care**. 27(10):2444–2449. 2004. DOI: 10.2337/diacare.27.10.2444. PMID: 15451914

- FRANCQUE, S.M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A patient guideline. **JHEP Rep.** 3(5):100322. 2021 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100322
- GADDE, K.M., et al. Obesity: pathophysiology and management. **J Am Coll Cardiol.** 71(1):69-84. 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.011
- GAGLIO, R., et al. Evaluation of antimicrobial resistance and virulence of enterococci from equipment surfaces, raw materials, and traditional cheeses. **Int J Food Microbiol.** 236:107–14.2016. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.07.020
- GALLARDO, J.M., et al. Maternal obesity increases oxidative stress in the newborn. **Obesity.** 23(8):1650–4. 2015. DOI:10.1002/oby.21159
- GASPAR, R.C., et al. An update on brown adipose tissue biology: a discussion of recent findings. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 320(3):E488-E495. 2021. DOI: 10.1152/ajpendo.00310.2020
- GBD 2015 - Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **New England journal of medicine.** 377(1):13-27. 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
- GONZÁLEZ-OLMO, B.M., Butler, M.J., Barrientos, R.M. Evolution of the human diet and its impact on gut microbiota, immune responses, and brain health. **Nutrients.** 13(1):196. 2021. DOI: 10.3390/nu13010196
- GONZÁLEZ-MUNIESA, P., et al. Obesity. **Nature Reviews Disease Primers,** 3, 17034. 2017. DOI:10.1038/nrdp.2017.34
- GOODPASTER, B.H., et al. Obesity, Regional Body Fat Distribution, and the Metabolic Syndrome in Older Men and Women. **Archives Of Internal Medicine.** 165(7):777–783. 2005. DOI: 10.1001/archinte.165.7.777. PMID: 15824297
- GUILLEMOT-LEGRIS, O., Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. **Trends Neurosci.** 40(4):237-253. 2017. DOI: 10.1016/j.tins.2017.02.005
- HAAS, B., et al. Targeting adipose tissue. **Diabetol Metab Syndr.** 4(1):43. 2012. DOI: 10.1186/1758-5996-4-43
- HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. **Nutr rev.** 70(5):257-65. 2012. DOI:10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x
- HALLIWELL, B. Gutteridge, J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4ed, Oxford University Press, New York. 2007
- HARRIS, R.B., Kor, H. Insulin insensitivity is rapidly reversed in rats by reducing dietary fat from 40 to 30% of energy. **J Nutr.** 122:1811–22. 1992. DOI: 10.1093/jn/122.9.1811

- HASSAN, W.U., Greiser, U. e Wang, W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing. **Wound Repair Regen.** 22(3):313-25. 2014. DOI: 10.1111/wrr.12173
- HENAO-MEJIA, J., et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. **Nature.** 482(7384):179-85. 2012. DOI: 10.1038/nature10809
- HEROLD, J., Kalucka, J. Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells. **Front Physiol.** 9;11:624903. 2021. DOI: 10.3389/fphys.2020.624903
- HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature.** 542(7640):177–185. 2017. DOI: 10.1038/nature21363
- HUBER, P. C., Almeida, W. P., Fátima, A. Glutaciona e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. *Química Nova.* 2008. 31(5):1170–1179. DOI:10.1590/s0100-40422008000500046
- IBRAHIM, M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obesity reviews.** 11(1):11-18. 2010. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x
- KAHN, C. R., Wang, G., Lee, K. Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. **J Clin Invest.** 129(10):3990–4000. 2019. DOI: 10.1172/JCI129187
- KAKTCHAM, P.M., et al. Antimicrobial and safety properties of Lactobacilli isolated from two Cameroonian traditional fermented foods. **Sci Pharm.** 80(1):189–203. 2012. DOI: 10.3797/scipharm.1107-12
- KANG, J.G., Park, C.Y. Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. **Diabetes Metab J.** 36(1):13-25. 2012. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.1.13. PMID: 22363917; PMCID: PMC3283822
- 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. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** 21(10):792-9. 2011. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.02.007
- KAUR, R., et al. Oxidative stress--implications, source and its prevention. **Environ Sci Pollut Res Int.** 21(3):1599-1613. 2014. DOI: 10.1007/s11356-013-2251-3
- KELLY, J.R., et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **J Psychiatr Res.** 82:109-18. 2016. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019

KHAZEN, T., et al. Acute exposure to a high-fat diet in juvenile male rats disrupts hippocampal-dependent memory and plasticity through glucocorticoids. **Scientific reports**. 9(1):12270. 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-48800-2

KOH, A. e Bäckhed, F. From Association to Causality: the Role of the Gut Microbiota and Its Functional Products on Host Metabolism. **Molecular cell**. 78(4):584–596. 2020. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.03.005

KOŘÍNKOVÁ, L., et al. Pathophysiology of NAFLD and NASH in Experimental Models: The Role of Food Intake Regulating Peptides. **Front Endocrinol**. 11:597583. DOI: 10.3389/fendo.2020.597583

KRINSKY, N.I., Johnson, E.J. Carotenoid actions and their relation to health and disease. **Mol Aspects Med**. 26(6):459-516. 2005. DOI: 10.1016/j.mam.2005.10.001

KUMAR, B.V., Vijayendra, S.V.N., Reddy, O.V.S. Trends in dairy and non-dairy probiotic products – a review. **J Food Sci Technol**. 52(10):6112-24. 2015. DOI:10.1007/s13197-015-1795-2

KWON, H.S. e Koh, S.-H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. **Transl Neurodegener**. 9(1):42. 2020. DOI: 10.1186/s40035-020-00221-2

LABORDE, J.E., Sáes-Santiago, E. Association between obesity and symptoms of depression of adults in Puerto Rico. **P R Health Sci J**. Sep;32(3):132-7. 2013. PMID: 24133894

LEITE, F., Ribeiro, L. Dopaminergic Pathways in Obesity-Associated Inflammation. **J Neuroimmune Pharmacol**. 15(1):93–113. 2020. DOI: 10.1007/s11481-019-09863-0

LENZ, M., et al. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. **Sci Rep**. 10(1):10433. 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-67177-1

LEY, R.E., et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**.444(7122):1022-3. 2006. DOI: 10.1038/4441022a

LOGUERCIO, C., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern italy: Main clinical, histological, and pathophysiological aspects. **J Hepatol**. 35(5):568–74. 2001. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00192-1

LONARDO, A., et al. History of nonalcoholic fatty liver disease. **Int J Mol Sci**. 1(16):5888. 2020. DOI: 10.3390/ijms21165888

LÓPEZ-ALARCÓN, C., Denicola, A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays. **Anal Chim Acta**. 6;763:1-10. 2013. DOI: 10.1016/j.aca.2012.11.051

- MADERA, C., et al. Characterisation of technologically proficient wild *Lactococcus lactis* strains resistant to phage infection. **Int J Food Microbiol.** 86(3):213–222. 2003. DOI: 10.1016/S0168-1605(03)00042-4
- MARCHESI, J. R., et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. **Gut.** 65(2):330–339. 2016. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990
- MARTÍNEZ-ESPARZA, M., et al. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. **World J Gastroenterol.** 21(41):11522–41. 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11522
- MARTIN-JIMÉNEZ, C.A., et al. Astrocytes and endoplasmic reticulum stress: A bridge between obesity and neurodegenerative diseases. **Progress in neurobiology.** 158:45–68. 2017. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.08.001
- MASARONE, M., et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. **Oxid Med Cell Longev.** 2018:9547613. 2018. DOI:10.1155/2018/954761
- MCLAUGHLIN, T., et al. Adipose Cell Size and Regional Fat Deposition as Predictors of Metabolic Response to Overfeeding in Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Humans. **Diabetes.** 65(5):1245–1254. 2016. DOI: 10.2337/db15-1213
- MEIRA, S.M.M., et al. Probiotic potential of *Lactobacillus* spp. isolated from Brazilian regional ovine cheese. **J Dairy Res.** 79(1):119–27. 2012. DOI: 10.1017/S0022029911000884
- MILANSKI, M., et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. **J Neurosci.** 29(2):359-70. 2009. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2760-08.2009. PMID: 19144836; PMCID: PMC6664935
- MILLER, A.A., Spencer, S.J. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. **Brain Behav Immun.** 42:10–21. 2014. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.04.001
- MIQUELITO, J.T., Siqueira, E.C. Evolução da doença hepática gordurosa não alcoólica: revisão de literatura. **Revista De Saúde.** 13(1):34–40. 2022. DOI: 10.21727/rs.v13i1.2915
- MOLENDIJK, M., et al. Diet quality and depression risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **J Affect Disord.** 226:346-354. 2017. DOI:10.1016/j.jad.2017.09.022
- MORALES, I., et al. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. **Front Cell Neurosci.** 8:112. 2014. DOI: 10.3389/fncel.2014.00112. PMID: 24795567; PMCID: PMC4001039

MÜLLER, T.D., et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. **Nat Rev Drug Discov.** 21(3):201–223. 2022. DOI:10.1038/s41573-021-00337-8

MÜNZBERG, H., Morrison, C.D. Structure, production and signaling of leptin. **Metabolism.** 64(1), 13–23. 2015. DOI:10.1016/j.metabol.2014.09.010

MUTHULAKSHMI, S., Saravanan, R. Protective effects of azelaic acid against high-fat diet-induced oxidative stress in liver, kidney and heart of C57BL/6J mice. **Mol Cell Biochem.** 377(1-2):23-33. 2013. DOI: 10.1007/s11010-013-1566-1

NUNES, P.P., Moreira, A.L. Fisiologia Hepática. In: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Serviço de Fisiologia. p.02–26. 2006. Disponível em: <http://www.doencasdofigado.com.br/fisiologia%20hepatica.pdf>

PAPADIMITRIU, K., et al. Stress physiology of lactic acid bacteria. **Microbiol Mol Biol Rev.** 80(3):837–890. 2016. DOI: 10.1128/MMBR.00076-15

PEREIRA, J.L., et al. Weight gain and metabolic changes in mice submitted to high fat diet. **Ciência&Saúde.** 11(1):51-57. 2018. DOI: 10.15448/1983-652X.2018.1.27672

PFLANZ, C.-P., et al. Central obesity is selectively associated with cerebral gray matter atrophy in 15,634 subjects in the UK Biobank. **Int J Obes.** 46(5):1059–67. 2022. DOI:10.1038/s41366-021-00992-2

PISOSCHI, A.M., Pop, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. **Eur J Med Chem.** 97:55-74. 2015. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040

PI-SUNYER, X. The medical risks of obesity. **Postgraduate medicine.** 121(6):21-33. 2009. DOI: 10.3810/pgm.2009.11.2074

POWELL-WILEY, T.M., et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation.** 143(21):e984-e1010. 2021. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973. PMID: 33882682; PMCID: PMC8493650

PREGUICA, I., et al. Diet-induced rodent models of obesity-related metabolic disorders — A guide to a translational perspective. **Obesity Reviews.** 21(12):13081. 2020. DOI: 10.1111/obr.13081

PRINZ, M., Jung, S. e Priller, J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. **Cell.** 179(2), p. 292–311. 2019. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.053

PROCACCINI, C. et al. Role of metabolism in neurodegenerative disorders. **Metabolism.** 65(9):1376–90. 2016. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.018

RAJA, R., et al. Instruction of Immunometabolism by Adipose Tissue: Implications for Cancer Progression. **Cancers.** 13(13):3327. 2021. DOI: 10.3390/cancers13133327

- RANI, V., et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. **Life Sci.** 148:183-93. 2016. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.002
- REFOLO, V. e Stefanova, N. Neuroinflammation and Glial Phenotypic Changes in Alpha-Synucleinopathies. **Front Cell Neurosci.** 13:263. 2019. DOI: 10.3389/fncel.2019.00263
- RIOS, A.C. et al. Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. **Rev Neurosci.** 28(7):739-749. 2017. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0001
- ROBERTS, C.K., Sindhu, K.K. Oxidative stress and metabolic syndrome. **Life Sci.** 84(21-22):705-12. 2009. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.02.026
- SALAS-VENEGAS, V., et al. The obese brain: mechanisms of systemic and local inflammation, and interventions to reverse the cognitive deficit. **Front Integr Neurosci.** 29(16):798995. 2022. DOI: 10.3389/fnint.2022.798995
- SANTOS, R.D., et al. First guidelines on fat consumption and cardiovascular health. **Arq Bras Cardiol.** 100(1 Suppl 3):1-40. 2013.
- SCHEJA, L., Heeren, J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. **Nat Rev Endocrinol.** 15(9):507–524. 2019. DOI: 10.1038/s41574-019-0230-6
- SENDER, R., Fuchs, S. e Milo, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. **Cell.** 164(3):337–40. 2016. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013
- SIES, H., Cadenas, E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.**; 311(1152):617-31. 1985. DOI: 10.1098/rstb.1985.0168
- STAHL, W., Sies, H. Antioxidant defence: vitamins E and C and carotenoids. **Diabetes.** 46(2):S14-8, 1997. DOI:10.2337/diab.46.2.s14
- STEENBERGEN, L., et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. **Brain Behav Immun.** 48:258-64. 2015. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.04.003
- STUNKARD, A.J., Faith, M.S., Allison, K.C. Depression and obesity. **Biological Psychiatry.** 54(3):330–337. 2003. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00608-5
- SUN, DQ., et al. An international Delphi consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of chronic kidney disease. **Hepatobiliary Surg Nutr.** 12(3):386-403. 2023. DOI: 10.21037/hbsn-22-421
- SWINBURN, B.A., et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **Lancet.** 27;378(9793):804-14. 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1. PMID: 21872749

TAPPY, L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. 7(6):623-8. 2004. DOI: 10.1097/00075197-200411000-00006. PMID: 15534429

THOMPSON, D., et al. Physical Activity and Exercise in the Regulation of Human Adipose Tissue Physiology. **Physiol Rev**. 92(1):157-91. 2012. DOI: 10.1152/physrev.00012.2011

TILLISCH, K., et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. **Gastroenterology**. 144(7):1394-401. 2013. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043

TREVIÑO, S. et al. A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. **Synapse**. 69(9):421-433. 2015. DOI: 10.1002/syn.21832

UTZSCHNEIDER, K.M., Kahn, S.E. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. **J Clin Endocrinol Metab**. 91(12):4753-61. 2006. DOI: 10.1210/jc.2006-0587

VANDENPLAS Y., Huys, G., Daube, G. Probiotics: an update. **J Pediatr**. 91:6-21. 2015. DOI:10.1016/j.jpeds.2014.08.005

VARGAS-RAMELLA, M., et al. Buffalo Milk as a Source of Probiotic Functional Products. **Microorganisms**. 9(11):2303. 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9112303

VERMEULEN, K., et al. Reduced-particle-size wheat bran is efficiently colonized by a lactic acid-producing community and reduces levels of Enterobacteriaceae in the cecal microbiota of broilers. **Appl Environ Microbiol**. 84(21):e01343-18. 2018. DOI: 10.1128/AEM.01343-18

VONA, R., et al. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. **Antioxidants**. 10(2):201. 2021. DOI:10.3390/antiox10020201

WANG, Z., et al. Impairment of Long-term Memory by a Short-term High-fat Diet via Hippocampal Oxidative Stress and Alterations in Synaptic Plasticity. **Neuroscience**. 424:24–33. 2020. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.10.050

WAROLIN, J., et al. The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. **Pediatr Obes**. 9(1):43-52. 2014. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00135.x

WEISBERG, S.P., et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal Of Clinical Investigation**. 112(12):1796–1808. 2003. DOI:10.1172/JCI19246

WENTWORTH, J.M., et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. **Diabetes**. 59(7):1648-56. 2010. DOI: 10.2337/db09-0287. PMID: 20357360; PMCID: PMC2889764

WGO - World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics 2023. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>

WHO - World Health Organization. Healthy Diet Fact Sheet nº394; World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>

WIECHERT, M., Holzapfel, C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. **Nutrients**. 14(1):169. 2021. DOI:10.3390/nu14010169

World Obesity Federation. Atlas Mundial da Obesidade 2024. Londres: Federação Mundial de Obesidade. 2024. Disponível em: <https://lp2.institutocordial.com.br/pbo-196-atlas-24>

YOU, H., Baluszek, S. e Kaminska, B. Immune Microenvironment of Brain Metastases—Are Microglia and Other Brain Macrophages Little Helpers?. **Front Immunol**. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01941

ZHAO, X., et al. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Endocrinol**. 11:595109. 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.595109

4. ARTIGOS CIENTÍFICOS

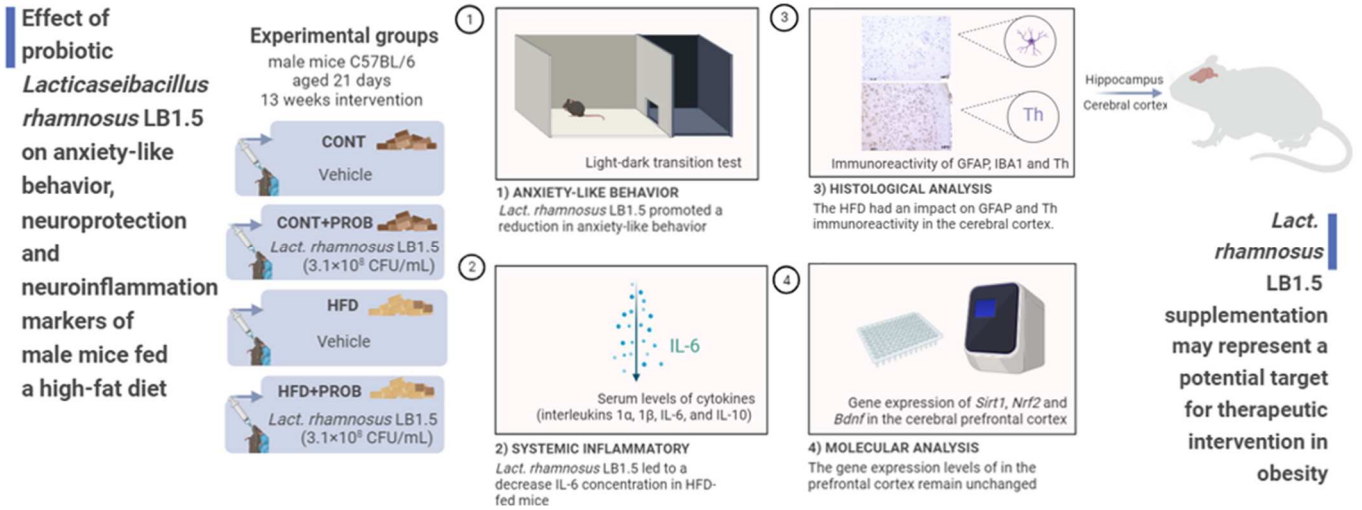
4.1 ARTIGO CIENTÍFICO 1

Effect of Probiotic Lacticaseibacillus rhamnosus LB1.5 on Anxiety-like Behavior, Neuroprotection and Neuroinflammation Markers of Male Mice Fed a High-Fat Diet

Artigo publicado na Revista científica Nutrients
DOI: 10.3390/nu16060879



<https://www.mdpi.com/2718528>
Fator de impacto: 4.8

Graphical abstract:



Article

Effect of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 on Anxiety-like Behavior, Neuroprotection and Neuroinflammation Markers of Male Mice Fed a High-Fat Diet

Natália Perin Schmidt¹, Patrícia Molz¹, Brenda Santos Fraga¹, Nicole Hiller Bondarczuk¹, Priscila Dutra Silveira¹, Milena Henrique Ferri¹, Thais Busatto Crestani², Gabriela Merker Breyer³ , Giuliano Rizzoto Guimarães⁴, Amanda de Souza da Motta³ , Renata Padilha Guedes¹ and Márcia Giovenardi^{1,*}

¹ Graduate Program in Biosciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre 90050-170, Brazil; nataliaps@ufcsa.edu.br (N.P.S.); patricia.molz@gmail.com (P.M.); brenda.fraga@ufcsa.edu.br (B.S.F.); nicoleh@ufcsa.edu.br (N.H.B.); priscilasilveira@ufcsa.edu.br (P.D.S.); milena.ferri@ufcsa.edu.br (M.H.F.); renata.guedes@ufcsa.edu.br (R.P.G.)

² Biomedicine Course, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre 90050-170, Brazil; thais.crestani@ufcsa.edu.br

³ Graduate Program in Agricultural Microbiology and Environment, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre 90050-170, Brazil; gabibreyer@hotmail.com (G.M.B.); amanda.motta@ufrgs.br (A.d.S.d.M.)

⁴ Pathology Laboratory, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre 90050-170, Brazil; giuliano@ufcsa.edu.br

* Correspondence: marciag@ufcsa.edu.br; Tel.: +55-51-33038751

Abstract: Probiotic supplementation has been identified as a potential target to reduce inflammatory mediators associated with obesity. Therefore, this study assessed the effect of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 on anxiety-like behavior, gene expression in the prefrontal cortex, and neuroinflammation in the cerebral cortex and hippocampus of male mice fed a high-fat diet. Mice aged 21 days were divided into four groups: control (CONT), control plus probiotic (CONT + PROB), high-fat diet (HFD), and high-fat diet plus probiotic (HFD + PROB), and fed for 13 weeks. The probiotic *Lact. rhamnosus* 1.5 (3.1×10^8 CFU/mL, derived from raw buffalo milk) was administered by gavage three times a week. Probiotic supplementation provided an anxiolytic effect in CONT and HFD. The IL-6 showed lower levels after probiotic supplementation in the HFD. Regarding immunoreactivity for GFAP in the cerebral cortex, we demonstrated that animals HFD-fed had a reduction in cells number compared to CONT. In the hippocampus, we found an interaction between diet and supplementation, as well as an effect of probiotic supplementation. A higher number of Th positive cells was observed in the cerebral cortex in mice fed HFD. *Lact. rhamnosus* LB1.5 supplementation decreased serum IL-6 levels in HFD-fed mice and promoted a reduction in anxiety-like behavior.

Keywords: DOHaD; Nrf2; Sirt1; Bdnf; anxiety-like behavior



Citation: Schmidt, N.P.; Molz, P.; Fraga, B.S.; Bondarczuk, N.H.; Silveira, P.D.; Ferri, M.H.; Crestani, T.B.; Breyer, G.M.; Guimarães, G.R.; Motta, A.d.S.d.; et al. Effect of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 on Anxiety-like Behavior, Neuroprotection and Neuroinflammation Markers of Male Mice Fed a High-Fat Diet. *Nutrients* **2024**, *16*, 879. <https://doi.org/10.3390/nu16060879>

Academic Editor: Juergen Schrezenmeir

Received: 6 February 2024

Revised: 12 March 2024

Accepted: 14 March 2024

Published: 18 March 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The relationship between the consumption of a high-fat diet (HFD) and the development of overweight and obesity is already well-established in the scientific literature, both in studies with animal models [1–4] and in humans [5].

Furthermore, as studies have been developed in the branch of science known as the developmental origins of health and disease (DOHaD), associations have been demonstrated between conditions occurring in the early stages of somatic development and the increase in the risk for chronic diseases throughout life, such as obesity, diabetes and cardiovascular diseases [6,7]. Although some research indicates advantages of pre- and probiotics for pregnant and breastfeeding mothers, the enduring impact of these supplements on the neurological and immunological growth of individuals remains uncertain [7].

Consequently, an increasing focus has been placed on non-pharmacological strategies to prevent or mitigate the negative outcomes observed in obese individuals. Among these strategies, the supplementation of probiotics has gained attention [8,9]. As defined by the World Health Organization, probiotics are live microorganisms that, when administered appropriately, bestow benefits upon the host [10]. In addition to their positive impact on intestinal health [8], probiotics have been extensively investigated as a potential therapeutic intervention for metabolic diseases, with the potential to reduce inflammatory mediators [11,12]. It is demonstrated that the administration of the probiotic *Lactobacillus casei* CRL 431 for a duration of two months resulted in the reduction of proinflammatory cytokines, such as interferon- γ , tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, and IL-17, in the small intestine and liver of diet-induced obese mice [13]. Furthermore, it was observed that another probiotic, *L. plantarum* LP104, when administered for eight weeks, effectively prevented hyperlipidemia caused by an HFD [14]. The authors also demonstrated the activation of the antioxidant pathway, specifically via nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), resulting in increased Nrf2 expression in the liver of animals fed an HFD supplemented with probiotics. The administration of *E. faecium* and *L. rhamnosus* probiotics for a period of 28 days not only reduced oxidative markers in the cortex, hippocampus, and striatum, but also enhanced the activity of antioxidant enzymes in these regions, accompanied by an increase in dopamine levels [11].

Furthermore, probiotics have been recognized as a potential treatment for cognitive impairment [15,16]. In a review study, the effectiveness of specific probiotic substances in reducing anxiety-like behaviors in animal models was reported [17]. In another study, regulatory effects of *Lactobacillus plantarum*-derived extracellular vesicles on neuronal function and stress-induced depressive-like behavior were demonstrated [18]. The study indicated the antidepressant effects of probiotics, which reversed the reduced expression of genes related to neurotrophic factors in the hippocampus.

Therefore, a probiotic candidate, *Lacticaseibacillus rhamnosus* LB1.5, derived from raw buffalo milk, was selected due to its effects and probiotic potential, as evidenced by its maintained cell viability following in vitro gastrointestinal simulation [19]. However, the effects of this probiotic on behavior, systemic inflammatory profile, and gene expression in the cortex remain unknown. Consequently, this study aims to evaluate the effect of the *Lact. rhamnosus* LB1.5 on anxious-like behavior, gene expression, and neuroinflammation in the cerebral cortex and hippocampus of adult males fed a HFD.

2. Materials and Methods

2.1. Animals

Male ($n = 40$) isogenic mice (*Mus musculus*) of the C57BL/6 strain, aged 21 days old, with an average weight of 11.5 g were obtained from the Animal Housing Facility of Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA). The animals were housed and maintained in acrylic enclosures with controlled conditions, including a temperature of 23 ± 1 °C, humidity at $55 \pm 5\%$, and a 12 h light/dark cycle with lights turning on at 7 a.m. The Ethics Committee for the Use of Animals at UFCSA approved this study (no. 722/21), and all procedures followed the ethical rules established by the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (Council for International Organizations of Medical Sciences—CIOMS), Guidelines for Animal Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health, and the Procedures for the Scientific Use of Animals Act (Act # 11.794, 8 October 2008).

2.2. Treatments

At 21 days old, shortly after weaning, males were randomly and allocated into the following groups: (i) control (CONT), (ii) control plus probiotic (CONT + PROB), (iii) high-fat diet (HFD), and (iv) high-fat diet plus probiotic (HFD + PROB). The CONT and CONT + PROB groups were given with standard chow (Nuvital, Curitiba, Brazil), with an energy content of 3.4 kcal/g, while the HFD and HFD + PROB groups were given chow (Prag-

soluções Biociências, Jaú, Brazil) with an energy content of 5.0 kcal/g plus standard chow, with the aim of replacing micronutrients and tooth wear. Food and water were offered ad libitum. The composition of diets was described previously (see [20]).

The diets (CONT and HFD) were administered daily for 13 weeks. Simultaneously, *Lact. rhamnosus* LB1.5 (a probiotic candidate, derived from raw buffalo milk) was supplemented, at a dose of 3.1×10^8 CFU/mL [19,20], by gavage in the light cycle by 3 times per week. Groups without probiotic supplementation were administered skim milk via gavage, at the same conditions to the probiotic groups (volume and frequency). During this period, food intake was measured weekly, and the data were used to calculate the average daily intake. Weight gain evolution was evaluated by weight measured weekly. At the end of the experiment, the body mass index (BMI) specific to rodents was estimated by the ratio between the weight and length (nose-anus) to evaluate obesity [21].

2.3. Light–Dark Box Test

Around 105 days of age, the light–dark box (LDB) task was used to assess anxiety-like behavior [22]. The apparatus consists of an open field with a light background (200 mm in height \times 265 mm in width and 260 mm in length) with an opening in one of the walls that connects it to a dark compartment at the bottom, with walls, and cover (200 mm in height \times 265 mm wide and 175 mm long). In this test, the animal was placed in the center of the light part of the apparatus, facing the opposite wall of the communication opening of the environment, and its behavior was evaluated for 5 min [23,24]. The tests were recorded and evaluated by the ANY-maze[®] 7.2 software (Stoelting Co., Wood Dale, IL, USA).

2.4. Tissue and Blood Collection

At 110 days of age, in the morning, the animals received, via intraperitoneal administration, a dose of ketamine (240 mg/kg) and xylazine (30 mg/kg) and, afterwards, were euthanized by decapitation. Trunk blood was collected in sterile tubes, centrifuged at 3000 rpm for 10 min at 4 °C, then separated, and stored at –80 °C for biochemical analysis. The prefrontal cortex of the right hemisphere was macroscopically dissected and preserved at –80 °C for subsequent molecular analysis. The left hemisphere was separated and fixed in a zinc buffer solution for later histological analysis.

2.5. Cytokines Assay

Utilizing the Luminex xMAP technology, a multiplexed immunoassay was conducted employing Rat Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panels. This assay aimed to quantify interleukin-1 α (IL-1 α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10) levels in serum. The experimental procedures followed the guidelines provided by the manufacturer.

2.6. Histological Analysis and Quantification of Cell

After collection, the left hemisphere underwent fixation in a zinc buffer solution (pH 7.4) for 48 h at room temperature. Subsequently, it underwent histological processing with ethanol/xylene overnight and was embedded in paraffin. The paraffin-embedded tissue was then sectioned (5 μ m thick) using a microtome. Following sectioning, the tissue sections underwent treatment with 3% H₂O₂ in 10% MeOH for 30 min, followed by a PBS wash for 30 min. Subsequently, the sections were incubated for 30 min in 3% goat serum (Millipore, Burlington, MA, USA) in PBS containing 0.4% Triton X-100 (PBS-T). Further, the sections were subjected to an overnight incubation at 4 °C with primary antibodies (anti-GFAP, 1:750, Millipore, Burlington, MA, USA; anti-Th, 1:50, Bioss, Woburn, MA, USA; IBA1, 1:400, Invitrogen-ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA).

The immunoreaction was initiated by utilizing a mixture containing 0.06% DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) and 0.005% H₂O₂ in PBS. Subsequently, tissue sections underwent incubation with a secondary antibody, specifically anti-mouse IgG peroxidase-conjugated (Sigma-Aldrich), at a dilution of

1:500 for 90 min at room temperature. Following this, sections were subjected to counterstaining with hematoxylin, underwent dehydration, and were sealed with Entellan (Merck, Rahway, NJ, USA) along with coverslips.

Five animals per group were analyzed. In the analyzes of the cerebral cortex (GFAP, IBA and Th analysis), three randomly selected fields in non-adjacent sections were selected. In the hippocampus (GFAP and IBA analysis), two fields were randomly selected in each region of the hippocampus, CA1 and Dentate Gyrus. Astrocytes and microglia counts and morphological analysis of digital images were acquired with the EVOS FL auto 2 equipment, using a 40× objective. All GFAP+, IBA and Th cells in the fields were counted [25]. Cell count per field was presented in the results, with ImageJ software utilized for image analysis (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

2.7. Molecular Analysis

2.7.1. Total RNA Extraction

The TRIzol[®] method (Invitrogen, São Paulo, Brazil) was used for RNA extraction from the prefrontal cortex, according to manufacturer specifications. Subsequent steps involved chloroform incubation, centrifugation, and extraction of the aqueous phase for RNA isolation. Quantification was determined by the BioSpec-nano[®] spectrometer (Shimadzu, Kyoto, Japan) at 260 nm and 280 nm.

2.7.2. RT-PCR

The cDNA synthesis, following total RNA extraction, was performed using the Go-Script[™] Reverse Transcription Kit by Promega (São Paulo, Brazil). The process involved incubating 1000 ng of RNA with oligo (dT), dNTPs, and DEPC water, followed by additional steps, including buffer solution, DTT, RNaseOUT, and the M-MLV-RT enzyme, with specific incubation conditions.

2.7.3. Analysis of Gene Expression by qPCR

Investigating transcriptional-level gene expression in the frontal cortex, we evaluated sirtuin (Sirt1), nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) using specific cDNA amplification primers (10 ng per well). The internal control housekeeping gene, Actin-beta (Actb) [26], was utilized. The primers, acquired from Invitrogen in São Paulo, Brazil, possessed the following sequences: β -Actin—F: 5'AGATCAAGATCATTGCTCCTCCT'3 and R: 5'ACGCAGCTCAGTAACAGTCC'3; Sirt1—F: 5'GGCCGCGGATAGGTCCATA'3 and R: 5'ACAATCTGCCACAGCGTCAT'3; Nrf2—F: 5'GCCCACATTCCCAAACAAGAT'3 and R: 5'CCAGAGAGCTATTGAGGGACTG'3; Bdnf—F: 5'TTGTTTTGTGCCGTTTACCA'3 and R: 5'GGTAAGAGAGCCAGCCACTG'3. Analysis of the amplification products was conducted using the SYBR[™] Green method through Real-Time PCR (Life Technologies, Sao Paulo, Brazil). The cycle threshold (CT) value of each reaction determined the mRNA expression level, normalized to the reference gene analyzed simultaneously on the same reaction plate. Relative quantification, representing the mean of normalized expression to the housekeeping gene, was calculated using the $2^{-\Delta\text{CT}}$ method [27].

2.8. Statistical Analyses

Statistical analyses were conducted utilizing GraphPad Prism 10 from La Jolla, CA, USA. The obtained results underwent evaluation through two-way analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni's multiple comparison test. ANOVA considered treatment (vehicle or probiotic) and diet (standard chow or HFD) as principal factors. Data were presented as mean \pm S.E.M, and statistical significance was determined at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Weight Gain, Food Intake, BMI, and Biochemical Parameters

After 13 weeks of intervention, an increase in weight gain (diet effect: $F(1,30) = 8.424$, $p = 0.0069$), food intake per week (diet effect: $F(1,30) = 8.953$, $p = 0.0055$) and BMI (diet effect: $F(1,27) = 8.186$, $p = 0.0081$) was observed in the HFD group compared to the CONT group. On the other hand, no effect of probiotic supplementation on weight gain, food intake per week, and BMI was observed (Table 1). Furthermore, HFD increased serum levels of total cholesterol ($p < 0.0001$), HDL ($p = 0.0125$) and LDL ($p = 0.0149$) compared to CONT. In addition, no difference in serum glucose and triglycerides was observed between the diets or among the groups that received the probiotic ($p > 0.05$).

Table 1. Effect of consumption of standard diet (CONT), standard diet + probiotics (CONT + PROB), high-fat diet (HFD), and high-fat diet + probiotics (HFD + PROB) in male mice on biochemical parameters, body mass index and food intake per week.

Parameters	CONT (n = 10)	CONT + PROBIOTIC (n = 10)	HFD (n = 10)	HFD + PROBIOTIC (n = 10)	Two-Way ANOVA		
					Interaction	Diet Effect	Treatment Effect
Glucose mg/dL	179.34 ± 15.06	173.52 ± 10.61	193.84 ± 14.68	194.01 ± 9.02	0.8114	0.1695	0.8220
Triglycerides (mg/dL)	84.75 ± 12.84	107.02 ± 14.00	76.72 ± 7.50	91.56 ± 10.81	0.7557	0.3286	0.1269
Total cholesterol (mg/dL)	58.34 ± 5.41	55.34 ± 5.708	105.85 ± 7.83	89.77 ± 8.68	0.3596	<0.0001	0.1845
HDL ^a (mg/dL)	24.43 ± 2.87	30.16 ± 3.14	46.26 ± 7.88	34.89 ± 4.96	0.0962	0.0125	0.5736
LDL ^b (mg/dL)	27.36 ± 9.04	23.83 ± 8.83	63.83 ± 13.83	45.13 ± 9.26	0.5008	0.0149	0.3263
Body Mass Index (g/cm ²)	0.52 ± 0.02	0.52 ± 0.02	0.63 ± 0.04	0.59 ± 0.04	0.5182	0.0081	0.5908
Food intake per week (g)	11.83 ± 0.99	10.39 ± 1.04	13.57 ± 0.76	14.64 ± 1.10	0.2203	0.0055	0.8504

^a HDL: high-density lipoprotein; ^b LDL low-density lipoprotein. Results were presented as mean ± SEM. Two-way analysis of variance was conducted, followed by the Bonferroni multiple comparison test.

3.2. Inflammatory Cytokines

The systemic inflammatory status was evaluated by measuring serum levels of IL-1 α , IL-1 β , IL-6, and IL-10 (Figure 1). We observed a significant effect of probiotic supplementation only on the concentration of IL-6 ($F(1,18) = 6.636$, $p = 0.0289$). The HFD + PROB group exhibited decreased IL-6 levels compared to the HFD group ($p = 0.03$). The other cytokines evaluated did not show significant differences between the groups ($p > 0.05$).

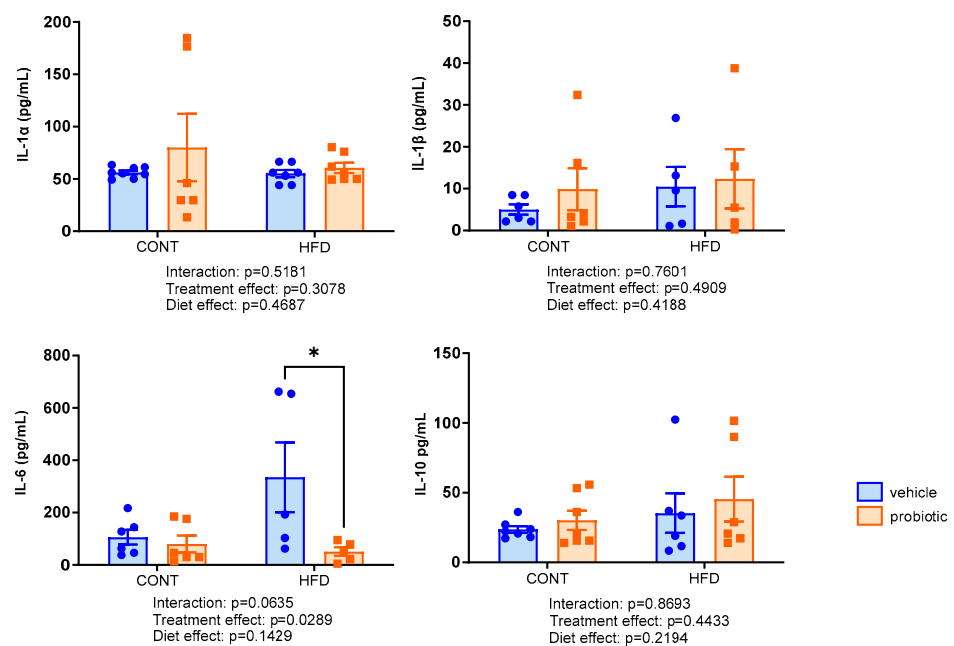


Figure 1. Analysis of serum levels of cytokines of the adult males fed with standard (CONT, $n = 6-8$), standard plus probiotic (CONT + PROB, $n = 6-7$), high-fat (HFD, $n = 5-7$) and high-fat plus probiotic

(HFD + PROB, $n = 4-7$) diets for 13 weeks by two-way ANOVA followed by Bonferroni’s multiple comparison test. Results, presented as mean \pm SEM, indicated significant differences ($* p < 0.05$) compared to the high-fat diet group (HFD). Abbreviations: interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 α (IL-1 α), interleukin 1 β (IL-1 β) and interleukin 10 (IL-10).

3.3. Anxious-like Behavior

Table 2 presents the results of the LDB test. Regarding the latency of the first transition from the light to the dark compartment, we observed a longer latency in animals treated with the probiotic ($p = 0.0079$). In addition, probiotic supplementation (CONT and HDF groups) increased the total distance traveled in the light compartment ($p = 0.0489$) and remained longer in the light compartment ($p = 0.0466$) than their HFD and CONT groups.

Table 2. Effect of consumption of standard diet (CONT), standard diet + probiotics (CONT + PROB), high-fat diet (HFD), and high-fat diet + probiotics (HFD + PROB) in male mice submitted to the light/dark test for 5 min.

Behaviors	CONT ($n = 10$)	CONT + PROBIOTIC ($n = 10$)	HFD ($n = 10$)	HFD + PROBIOTIC ($n = 10$)	Two-Way ANOVA		
					Interaction	Diet Effect	Treatment Effect
Latency to the first transition (s)	17.49 \pm 4.75	29.63 \pm 5.28	8.19 \pm 4.60	26.48 \pm 6.60	0.5696	0.2527	0.0079
Time spent in the light compartment (s)	147.40 \pm 21.27	184.78 \pm 12.24	149.34 \pm 20.75	192.11 \pm 20.46	0.8911	0.8141	0.0489
Total distance traveled in the light compartment (m)	4.38 \pm 0.63	5.27 \pm 0.56	4.01 \pm 0.66	5.39 \pm 0.20	0.6812	0.8510	0.0466

Results were presented as mean \pm SEM. Two-way analysis of variance was conducted, followed by the Bonferroni multiple comparison test. s: seconds; m = meters.

3.4. Neuroinflammation Markers in the Cerebral Cortex and Hippocampus

Figure 2 shows the IBA1 immunoreactivity in the cerebral cortex and hippocampus. There were no differences among the groups in both regions evaluated, regardless of the diet and/or probiotic supplementation. In relation to GFAP-positive cells in the cerebral cortex (Figure 3), we observed a significant interaction between diet and probiotics supplementation ($F(1,44) = 3.901, p = 0.0545$). In addition, in HFD-fed animals, there was a decreased number of GFAP-positive cells compared to CONT groups (diet effect: $F(1,44) = 18.32, p < 0.0001$). In the hippocampus, we identified an interaction between diet and supplementation ($F(1,42) = 7.370, p = 0.0096$). We also observed a probiotic supplementation effect ($F(1,42) = 4.361, p = 0.0189$) in relation to GFAP immunoreactivity (Figure 3). The post hoc test showed that the HFD + PROB group had an increased number of GFAP-positive cells compared to the HFD group ($p = 0.001$).

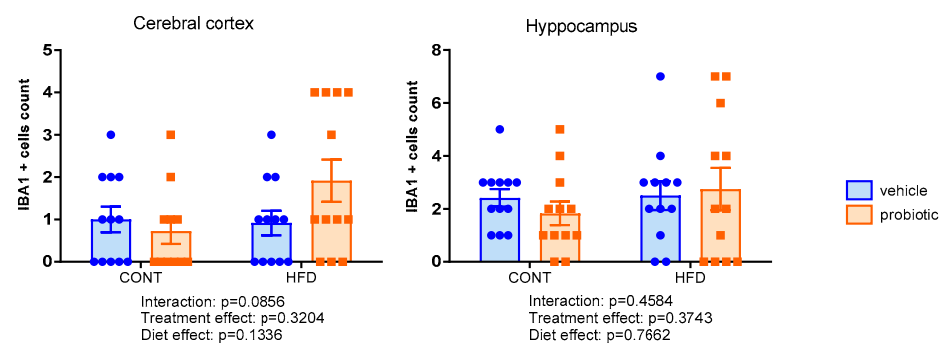


Figure 2. Number of IBA1 positive cells in the cerebral cortex and hippocampus (CA1 area and dentate gyrus) of the adult males fed with standard (CONT), standard plus probiotic (CONT + PROB), high-fat (HFD) and high-fat plus probiotic (HFD + PROB) diets for 13 weeks by two-way ANOVA followed by Bonferroni’s multiple comparison test. Results were presented as mean \pm SEM, with 5 animals per/group.

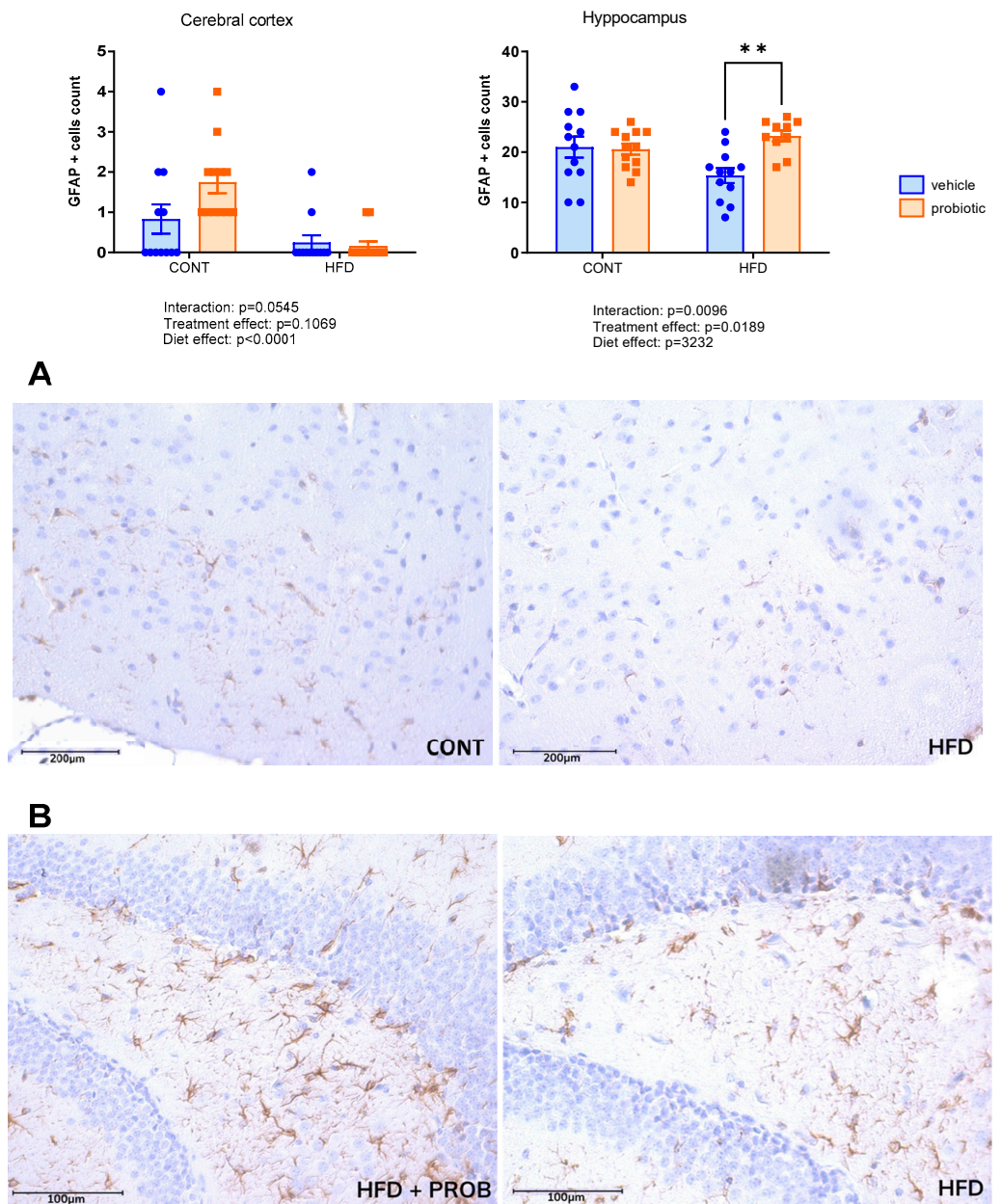


Figure 3. Number of GFAP positive cells in the cerebral cortex and hippocampus (CA1 area and dentate gyrus) of the adult males fed with standard (CONT), standard plus probiotic (CONT + PROB), high-fat (HFD) and high-fat plus probiotic (HFD + PROB) diets for 13 weeks by two-way ANOVA followed by Bonferroni's multiple comparison test. (A) Representative images of GFAP positive cells in the cerebral cortex immunofluorescent under confocal microscopy (bar = 200 µm). (B) Representative images of GFAP positive cells in the cerebral hippocampus immunofluorescent under confocal microscopy (bar = 100 µm). Results, presented as mean \pm SEM, indicated significant differences (** $p < 0.01$) compared to the high-fat diet group (HFD). Scale bar = 100 µm and 200 µm, cerebral cortex and hippocampus, respectively. $n = 5$ /group.

Figure 4 shows a higher number of Th-positive cells in the cerebral cortex in HFD-fed mice (diet effect: $F(1.47 = 6.487, p = 0.0142)$). However, there was no difference in the effect of probiotic supplementation on Th immunoreactivity.

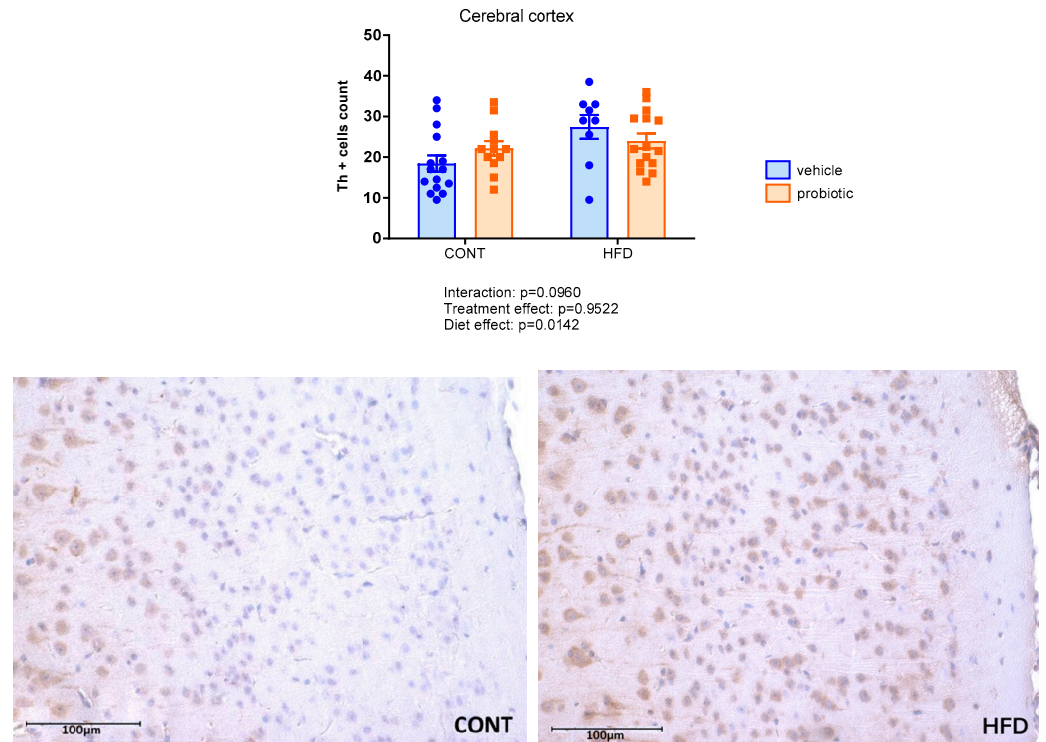


Figure 4. Number of Th positive cells in the cerebral cortex of the adult males fed with standard (CONT), standard plus probiotic (CONT + PROB), high-fat (HFD) and high-fat plus probiotic (HFD + PROB) diets for 13 weeks by Bonferroni’s multiple comparison test. Results were presented as mean ± SEM. Scale bar = 100 µm. $n = 5$ /group.

3.5. Gene Expression of *Sirt1*, *Nrf2* and *Bdnf* in the Prefrontal Cortex

Sirt1, *Nrf2* and *Bdnf* relative gene expression in the prefrontal cortex was evaluated by qPCR analysis (Figure 5). There were no differences among the studied groups in *Sirt1*, *Nrf2*, and *Bdnf* gene expression ($p > 0.05$).

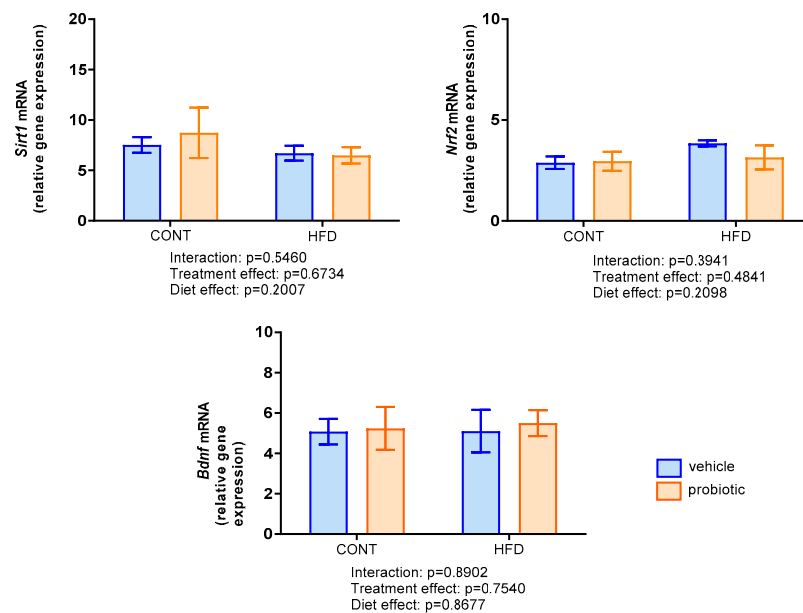


Figure 5. Relative gene expression of *Sirt1*, *Nrf2* and *BDNF* in the prefrontal cortex of the adult males fed with standard (CONT, $n = 6-8$), standard plus probiotic (CONT + PROB, $n = 6-7$), high-fat (HFD, $n = 5-7$) and high-fat plus probiotic (HFD + PROB, $n = 4-7$) diets for 13 weeks by two-way ANOVA followed by Bonferroni’s multiple comparison test. Results were presented as mean ± SEM.

4. Discussion

In the present study, we showed that the consumption of HFD after weaning, over 13 weeks, led to an increase in body weight and serum lipid concentrations. The HFD also had an impact on GFAP and Th immunoreactivity in the cerebral cortex. In the hippocampus, we observed an interaction between diet and supplementation, where the HFD + PROB group exhibited an increased number of GFAP-positive cells compared to the HFD group. Additionally, supplementation with the probiotic *Lact. rhamnosus* LB1.5 resulted in a decrease in serum IL-6 levels in HFD-fed mice and promoted a reduction of anxiety-like behavior, as assessed in the LDB test.

Previous evaluations in vitro detailed that *Lactobacillus rhamnosus* LB1.5 possesses the ability to adhere and aggregate with the intestinal epithelium, exhibits tolerance to the acidic environment, and resists bile salts [19]. Thus, the probiotic, derived from raw buffalo milk, has been shown to be a promising candidate for human health. In the testing conducted in this experiment, the probiotic candidate was well-tolerated by the gastrointestinal tract of all animals, as they remained healthy throughout the experiment.

Despite the impact of HFD on obesity and associated metabolic disorders being well-documented in the literature [28–30], the effects of probiotic *Lact. rhamnosus* LB1.5 supplementation on these parameters remains relatively understudied. In the present study, probiotic supplementation, at the administered dose and frequency, did not influence metabolic alterations induced by HFD (weight gain, BMI, and cholesterol and LDL levels increased). On the other hand, studies have shown that other probiotics, such as *Lact. rhamnosus* 86 (isolated from Korean infant feces), at a higher dose (10^{10} CFU/day) during the same period (12 weeks), presented an anti-obesity effect, and reduced cholesterol levels in 10-week-old male C57BL/6 J mice [31]. It has also been shown that the other strain supplementation (*Lact. rhamnosus* LRH05, at 10^9 CFU/day for 10 weeks) significantly decreased body weight gain and serum TG levels in 7-week-old male C57BL/6 mice [12]. The lack of observed anthropometric and metabolic effects of probiotic supplementation in our study may be related to some factors. Firstly, in our study, we chose to assess the effect of the probiotic soon after weaning and opted for a lower weekly frequency (3 times/week), a regimen extensively employed in animal studies [32–36]. Moreover, in this study, we used a probiotic produced from buffalo milk which, under the tested conditions, may not have exhibited anti-obesogenic effects. These decisions stem from the novelty of our investigation, marking the first assessment of the impacts of *Lact. rhamnosus* LB1.5 supplementation soon after weaning.

It has also been shown that proinflammatory cytokines are altered by the use of HFD, including plasma interleukins such as IL-6, IL-1 β , IL-6, IL-18, and TNF- α in mice [31,37–39]. In this context, a cytokine of particular interest is IL-6, which plays a pivotal role in the body's inflammatory processes and has been implicated in various health conditions, including metabolic disorders and diseases associated with inflammation [37,40]. Evaluating the *L. casei* CRL 431 supplementation ($4 \pm 2 \times 10^8$ CFU/mL, for two months) in HFD mice, Núñez and collaborators [13] verified that the probiotic used induced an anti-inflammatory response, resulting in the decrease of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-17, and TNF- α) in the small intestine, liver, and adipocytes. In contrast, we observed that among all the evaluated cytokines, only the serum IL-6 levels were elevated in animals treated with HFD, and *Lact rhamnosus* LB1.5 supplementation was able to reduce this cytokine in serum. This finding may serve as an indicator of the potential anti-inflammatory properties of the probiotic utilized in this study, however, more studies are needed to investigate the mechanism of action of the IL-6 cytokine associated with the probiotic used.

Additionally, chronic inflammation also characterizes the state of overweight or obesity, and the HFD consumption activates inflammatory pathways in peripheral tissues. This activation may potentially extend to the brain, affecting regions such as the hypothalamus, hippocampus, and cortex [37,41–43], and consequently induces behavior alterations [44,45]. In rodent models, it has been revealed that there is an increased anxiety-like behavior and symptoms resembling depression in response to HFD [17,46–48]. This has been evidenced

by reduced time spent in the central zone and a decrease time spent on the light side in the LDB test [48]. In our present study, mice supplemented with *Lact. rhamnosus* LB1.5 showed reduced anxiety-like behavior, as evidenced by their increased time spent in the light compartment, regardless of their dietary group (CONT or HFD). These results are in line with Han and collaborators' systematic review, suggesting that probiotics may contribute to anxiety reduction, with a specific focus on the probiotic species *Lact. rhamnosus* [48]. Thus, these findings open up a promising avenue for further investigations into *Lact. rhamnosus* LB1.5 and its relationship with gut microbiota, inflammation, and behavioral outcomes.

Inflammation induced by HFD consumption, coupled with hypothalamic dysfunction resulting from excessive exposure to fatty acids [49–51], has the potential to extend its deleterious effects to various brain regions, including the hippocampus and cerebral cortex [41]. Prolonged adherence to an HFD regimen can lead to neuroinflammation within the hippocampus due to increased permeability of the blood–brain barrier, subsequently activating astrocytes and microglia in response to disruptions in brain homeostasis [43,51]. Our study showed a reduction in the number of GFAP-positive cells within the cerebral cortex of animals subjected to an HFD, without effect of probiotic. In the hippocampus, we observed an interaction between dietary composition and probiotic supplementation, with this group displaying an elevated count of GFAP-positive cells compared to the HFD group, suggesting the occurrence of reactive astrogliosis.

It is well-established that obesity induces brain atrophy in both humans and animal models, a phenomenon likely associated with disturbances in cerebral vascular function and concurrent inflammation [52]. Nevertheless, the precise underlying mechanisms remain incompletely elucidated [53–55]. An alternative approach for assessing neuroinflammation within neural tissue involves the examination of microglial activation [56]. The IBA1 protein is expressed in microglia, crucial components in the defense of the nervous system and participants in brain defense mechanisms, as well as various pathological conditions [57]. In our investigation, we evaluated IBA1 immunoreactivity within the cerebral cortex and hippocampus across different experimental groups. Unlike the findings of Saiyasit et al. [58], who documented a substantial increase in the number of IBA-1 positive cells following a 12-week administration of HFD in mice, our study did not observe immunoreactivity for IBA1 within the examined brain regions, either as a result of HFD consumption or probiotic supplementation. In another study, besides confirming alterations in microglial morphology (including an increase in Iba-1-positive cells) caused by HFD, the authors also verified that supplementation with *Lact. paracasei* (1×10^8 cfu, 1 mL/day for 12 weeks) mitigated these effects [59].

Research indicates a relationship between inflammatory processes and the dopaminergic system within the brain [60]. In this regard, Th has been shown to play a crucial role in neuronal function and the regulation of food intake through the dopaminergic system [61]. Moreover, both high and low-calorie diets exert influence over the activity and gene expression associated with the dopaminergic system across diverse brain regions, notably the mesolimbic pathway originating in the ventral tegmental area (VTA) and projecting to structures such as the nucleus accumbens, amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex [62]. Our results indicated that HFD increased the number of Th-positive cells only in the cerebral cortex, with no observable changes attributed to the probiotic intervention. It is posited that changes in Th expression primarily stem from macronutrient intake rather than fluctuations in body weight. Prior research further substantiates the HFD-induced upregulation of Th gene expression, emphasizing the complex interplay among diet, dopamine synthesis, inflammation and neural function across a spectrum of brain regions [63,64].

The consumption of a HFD may lead to obesity, initiating an inflammatory state and subsequently promoting oxidative stress [4,65,66], which can also lead to neuroinflammation [67]. Within the central nervous system, including the prefrontal cortex, safeguarding mechanisms against oxidative stress play a fundamental role in protection against neuroinflammation. Proteins like Sirt1 and Nrf2 assume crucial roles in regulating metabolism and responding

to oxidative challenges, particularly with HFD consumption [68,69]. Sirt1 has emerged as a protective factor against the adverse metabolic effects of HFD, modulating various cellular processes, including energy metabolism and stress response [70]. These beneficial effects, stemming from multifaceted mechanisms, inducing antioxidant proteins and attenuation of the activation of proinflammatory cytokines, such as TNF α and IL-6 [71]. On the other hand, HFD has been demonstrated to impact the Nrf2 pathway, adversely affecting essential cellular processes crucial for brain health. The modulation of Nrf2 by HFD not only inhibits its activity, but also exacerbates oxidative stress, leading to alterations in the release of inflammatory mediators. This dual impact on Nrf2 has significant implications for overall brain health and homeostasis [72]. Contrary to these findings, our results indicate that the gene expression levels of Sirt1 and Nrf2 in the prefrontal cortex remain unchanged, exhibiting no fluctuations in response to either HFD or probiotic supplementation.

Furthermore, we explore the role of Bdnf in neuroprotection and synaptic plasticity. Studies have linked HFD to altered Bdnf levels, including in the prefrontal cortex, and their potential impact on learning and memory [73]. In contrast, our findings indicated that neither the HFD nor probiotic supplementation influenced Bdnf gene expression in the prefrontal cortex of male mice. This suggests a region-specific response, highlighting the stability of Bdnf expression in our experimental setup, unaffected by the HFD diet with 13 weeks' duration and 57.2% fat content or probiotic supplementation. Additionally, compensatory adaptations play a pivotal role in mitigating HFD's detrimental effects on Bdnf gene expression. These adaptations encompass alternative signaling pathways, positive regulation of protective factors affecting the Bdnf gene, and epigenetic modifications, such as DNA methylation and histone modifications. Together, these mechanisms maintain sufficient Bdnf levels despite challenging dietary conditions. The crosstalk between Bdnf and other neurotrophic factors, potentially influenced by probiotics, amplifies the neuroprotective response. This complex interplay underscores the body's resilience in preserving Bdnf expression despite adverse dietary challenges [74–76].

Although our study represents the first evaluation of the biological effects of the candidate probiotic *Lact. rhamnosus* LB1.5, we acknowledge certain study limitations. Firstly, we utilized C57BL/6 mice, a strain known for obesity susceptibility on a high-fat diet (HFD). However, obesity induction can also be influenced by strain variations, posing an additional challenge [77]. Unfortunately, we could not analyze the genetic profile of the mice, presenting a notable limitation to our study. Secondly, our approach involved evaluating the effect of the probiotic soon after weaning at a weekly frequency of 3 times/week, possibly limiting the anti-obesity impact. Thirdly, in contrast to other studies starting diets with older animals [12,31], our study initiated the diet and probiotics soon after weaning, possibly influencing the observed effects. Therefore, future investigations should explore the probiotic's effects in females, with higher probiotic frequency administration, investigating other candidate genes in different areas of the CNS.

5. Conclusions

In summary, our 13-week intervention showed that probiotic *Lact. rhamnosus* LB1.5 supplementation, administered at a dose of 1.3×10^8 CFU/mL and obtained from buffalo milk, led to a decrease of IL-6 concentration in HFD-fed mice. Furthermore, it promoted a reduction in anxiety-like behavior. The HFD had an impact on GFAP and Th immunoreactivity in the cerebral cortex. In the hippocampus, we observed an interaction between diet and supplementation, with HFD + PROB showing an increased number of GFAP-positive cells compared to HFD. This demonstrates that nutrition in the early stages plays an important role in the development of health and disease in adulthood. Future studies are required to elucidate the mechanisms through which *Lact. rhamnosus* LB1.5 supplementation promotes anxiolytic effects in obesity. However, it can be assumed that *Lact. rhamnosus* LB1.5 supplementation may represent a potential target for therapeutic intervention.

Author Contributions: Conceptualization, M.G. and R.P.G.; methodology, M.G., R.P.G., G.M.B., G.R.G. and A.d.S.d.M.; formal analysis, M.G.; investigation, N.P.S., P.M., B.S.F., N.H.B., P.D.S., M.H.F.

and T.B.C.; writing—original draft preparation, N.P.S. and P.M.; writing—review and editing, N.P.S., P.M., M.G. and R.P.G.; supervision, M.G.; project administration, M.G.; funding acquisition, M.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was funded by PROAP/UFCSPA (Programa de Apoio à Pós-Graduação da CAPES/Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Beilharz, J.E.; Maniam, J.; Morris, M.J. Short-term exposure to a diet high in fat and sugar, or liquid sugar, selectively impairs hippocampal-dependent memory, with differential impacts on inflammation. *Behav. Brain. Res.* **2016**, *306*, 1–7. [[CrossRef](#)]
- Takase, K.; Tsuneoka, Y.; Oda, S.; Kuroda, M.; Funato, H. High-fat diet feeding alters olfactory-, social-, and reward-related behaviors of mice independent of obesity. *Obesity* **2016**, *24*, 886–894. [[CrossRef](#)]
- Tan, B.L.; Norhaizan, M.E. Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. *Nutrients* **2019**, *11*, 2579. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Li, J.; Wu, H.; Liu, Y.; Yang, L. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. *Exp. Anim.* **2020**, *69*, 326–335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bray, G.A.; Popkin, B.M. Dietary fat intake does affect obesity! *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, *68*, 1157–1173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mathers, J.C. Early nutrition: Impact on epigenetics. *Forum Nutr.* **2007**, *60*, 42–48. [[CrossRef](#)]
- Silveira, P.P.; Portella, A.K.; Goldani, M.Z.; Barbieri, M.A. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). *Pediatrics* **2007**, *83*, 494–504. [[CrossRef](#)]
- Mazloom, K.; Siddiqi, I.; Covasa, M. Probiotics: How effective are they in the fight against obesity? *Nutrients* **2019**, *11*, 258. [[CrossRef](#)]
- Song, W.; Song, C.; Li, L.; Wang, T.; Hu, J.; Zhu, L.; Yue, T. Lactobacillus alleviated obesity induced by high-fat diet in mice. *J. Food Sci.* **2021**, *86*, 5439–5451. [[CrossRef](#)]
- Morelli, L.; Capurso, L. FAO/WHO Guidelines on Probiotics. *J. Clin. Gastroenterol.* **2012**, *46*, S1–S2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Divyashri, G.; Krishna, G.; Muralidhara; Prapulla, S.G. Probiotic attributes, antioxidant, anti-inflammatory and neuromodulatory effects of *Enterococcus faecium* CFR 3003: In vitro and in vivo evidence. *J. Med. Microbiol.* **2015**, *64*, 1527–1540. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chen, Y.T.; Chiou, S.Y.; Hsu, A.H.; Lin, Y.C.; Lin, J.S. Lactobacillus rhamnosus Strain LRH05 Intervention Ameliorated Body Weight Gain and Adipose Inflammation via Modulating the Gut Microbiota in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Mol. Nutr. Food Res.* **2022**, *66*, e2100348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Núñez, I.N.; Galdeano, C.M.; de LeBlanc, A.D.; Perdígón, G. Lactobacillus casei CRL 431 administration decreases inflammatory cytokines in a diet-induced obese mouse model. *Nutrition* **2015**, *31*, 1000–1007. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Teng, Y.; Wang, Y.; Tian, Y.; Chen, Y.Y.; Guan, W.Y.; Piao, C.H.; Wang, Y.H. Lactobacillus plantarum LP104 ameliorates hyperlipidemia induced by AMPK pathways in C57BL/6N mice fed high-fat diet. *J. Funct. Foods* **2020**, *64*, 103665. [[CrossRef](#)]
- Romo-Araiza, A.; Ibarra, A. Prebiotics and probiotics as potential therapy for cognitive impairment. *Med. Hypotheses* **2020**, *134*, 109410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kumar, V.; Naik, B.; Kumar, A.; Khanduri, N.; Rustagi, S.; Kumar, S. Probiotics media: Significance, challenges, and future perspective—A mini review. *Food Prod. Process. Nutr.* **2022**, *4*, 17. [[CrossRef](#)]
- Lalonde, R.; Strazielle, C. Probiotic effects on anxiety-like behavior in animal models. *Rev. Neurosci.* **2022**, *33*, 691–701. [[CrossRef](#)]
- Choi, J.; Kim, Y.K.; Han, P.L. Extracellular vesicles derived from *Lactobacillus plantarum* increase BDNF expression in cultured hippocampal neurons and produce antidepressant-like effects in mice. *Exp. Neurobiol.* **2019**, *28*, 158. [[CrossRef](#)]
- Breyer, G.M.; Arechavaleta, N.N.; Siqueira, F.M.; da Motta, A.S. Characterization of Lactic Acid Bacteria in Raw Buffalo Milk: A Screening for Novel Probiotic Candidates and Their Transcriptional Response to Acid Stress. *Probiotics Antimicrob. Proteins* **2020**, *13*, 468–483. [[CrossRef](#)]
- Bondarczuk, N.H.; Schmidt, N.P.; Breyer, G.M.; de Moura, A.C.; Molz, P.; Barshack, A.G.; da Motta, A.S.; Guedes, R.P.; Giovenardi, M. A high-fat diet changes placental morphology but does not change biochemical parameters, placental oxidative stress or cytokine levels. *Placenta* **2023**, *135*, 25–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Novelli, E.L.; Diniz, Y.S.; Galhardi, C.M.; Ebaid, G.M.; Rodrigues, H.G.; Mani, F.; Fernandes, A.A.; Cicogna, A.C.; Novelli Filho, J.L. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab. Anim.* **2007**, *41*, 111–119. [[CrossRef](#)]
- Crawley, J.; Goodwin, F.K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1980**, *13*, 167–170. [[CrossRef](#)]

23. Rodgers, R.J.; Shepherd, J.K. Influence of prior maze experience on behaviour and response to diazepam in the elevated plus-maze and light/dark tests of anxiety in mice. *Psychopharmacology* **1993**, *113*, 237–242. [[CrossRef](#)]
24. Sztainberg, Y.; Kuperman, Y.; Tsoory, M.; Lebow, M.; Chen, A. The anxiolytic effect of environmental enrichment is mediated via amygdalar CRF receptor type 1. *Mol. Psychiatry* **2010**, *15*, 905–917. [[CrossRef](#)]
25. Teixeira, D.; Ceconello, A.L.; Partata, W.A.; de Fraga, L.S.; Ribeiro, M.F.M.; Guedes, R.P. The metabolic and neuroinflammatory changes induced by consuming a cafeteria diet are age-dependent. *Nutr. Neurosci.* **2019**, *22*, 284–294. [[CrossRef](#)]
26. Moura, A.C.D.; Lazzari, V.M.; Agnes, G.; Almeida, S.; Giovenardi, M.; Veiga, A.B.G.D. Transcriptional expression study in the central nervous system of rats: What gene should be used as internal control? *Einstein* **2014**, *12*, 336–341. [[CrossRef](#)]
27. Livak, K.J.; Schmittgen, T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. *Methods* **2001**, *25*, 402–408. [[CrossRef](#)]
28. Liu, T.W.; Cephas, K.D.; Holscher, H.D.; Kerr, K.R.; Mangian, H.F.; Tappenden, K.A.; Swanson, K.S. Nondigestible Fructans Alter Gastrointestinal Barrier Function, Gene Expression, Histomorphology, and the Microbiota Profiles of Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice. *J. Nutr.* **2016**, *146*, 949–956. [[CrossRef](#)]
29. Totten, M.S.; Pierce, D.M.; Erikson, K.M. Diet-Induced Obesity Disrupts Trace Element Homeostasis and Gene Expression in the Olfactory Bulb. *Nutrients* **2020**, *12*, 3909. [[CrossRef](#)]
30. Wang, Z.; Ge, Q.; Wu, Y.; Zhang, J.; Gu, Q.; Han, J. Impairment of Long-term Memory by a Short-term High-fat Diet via Hippocampal Oxidative Stress and Alterations in Synaptic Plasticity. *Neuroscience* **2020**, *424*, 24–33. [[CrossRef](#)]
31. Lee, C.S.; Park, M.H.; Kim, B.K.; Kim, S.H. Antiobesity Effect of Novel Probiotic Strains in a Mouse Model of High-Fat Diet-Induced Obesity. *Probiotics Antimicro. Prot.* **2021**, *13*, 1054–1067. [[CrossRef](#)]
32. Cortez-Pinto, H.; Borrallho, P.; Machado, J.; Lopes, M.T.; Gato, I.V.; Santos, A.M.; Guerreiro, A.S. Microbiota Modulation with Synbiotic Decreases Liver Fibrosis in a High Fat Choline Deficient Diet Mice Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *J. Gastroenterol.* **2016**, *23*, 132–141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Buford, T.W.; Sun, Y.; Roberts, L.M.; Banerjee, A.; Peramsetty, S.; Knighton, A.; Verma, A.; Morgan, D.; Torres, G.E.; Li, Q.; et al. Angiotensin (1–7) delivered orally via probiotic, but not subcutaneously, benefits the gut-brain axis in older rats. *GeroScience* **2020**, *42*, 1307–1321. [[CrossRef](#)]
34. Carter, C.S.; Morgan, D.; Verma, A.; Lobaton, G.; Aquino, V.; Sumners, E.; Raizada, M.; Li, Q.; Buford, T.W. Therapeutic Delivery of Ang(1–7) via Genetically Modified Probiotic: A Dosing Study. *J. Gerontol.* **2020**, *75*, 1299–1303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Verma, A.; Zhu, P.; Xu, K.; Du, T.; Liao, S.; Liang, Z.; Raizada, M.K.; Li, Q. Angiotensin-(1–7) Expressed from Lactobacillus Bacteria Protect Diabetic Retina in Mice. *Trans. Vis. Sci. Tech.* **2020**, *9*, 20. [[CrossRef](#)]
36. Hernandez, A.; Sun, Y.; Banerjee, A.; Yang, Y.; Verma, A.; Li, Q.; Baptista, L.; Buford, T.W.; Carter, C.S. Angiotensin (1–7) delivered orally via probiotic in combination with exercise: Sex-dependent influence on health span. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2023**, *78*, 223–226. [[CrossRef](#)]
37. Duan, Y.; Zeng, L.; Zheng, C.; Song, B.; Li, F.; Kong, X.; Xu, K. Inflammatory Links Between High Fat Diets and Diseases. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 2649. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Ahmed, A.A.; Essa, M.E.A.; Mollica, A.; Stefanucci, A.; Zengin, G.; Ahmed, H. Gum Arabic modifies anti-inflammatory cytokine in mice fed with high fat diet induced obesity. *Bioact. Carbohydr. Diet. Fibre* **2021**, *25*, 100258. [[CrossRef](#)]
39. Kiran, S.; Rakib, A.; Kodidela, S.; Kumar, S.; Singh, U.P. High-Fat Diet-Induced Dysregulation of Immune Cells Correlates with Macrophage Phenotypes and Chronic Inflammation in Adipose Tissue. *Cells* **2022**, *11*, 1327. [[CrossRef](#)]
40. Tanaka, T.; Narazaki, M.; Kishimoto, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2014**, *6*, a016295. [[CrossRef](#)]
41. Guillemot-Legris, O.; Muccioli, G.G. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci.* **2017**, *40*, 237–253. [[CrossRef](#)]
42. Buie, J.J.; Watson, L.S.; Smith, C.J.; Sims-Robinson, C. Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. *Neurobiol. Dis.* **2019**, *132*, 104580. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Salas-Venegas, V.; Flores-Torres, R.P.; Rodríguez-Cortés, Y.M.; Rodríguez-Retana, D.; Ramírez-Carroto, R.J.; Concepción-Carrillo, L.E.; Pérez-Flores, L.J.; Alarcón-Aguilar, A.; López-Díazguerrero, N.E.; Gómez-González, B.; et al. The Obese Brain: Mechanisms of Systemic and Local Inflammation, and Interventions to Reverse the Cognitive Deficit. *Front. Integr. Neurosci.* **2022**, *16*, 798995. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Neto, J.; Jantsch, J.; de Oliveira, S.; Braga, M.F.; Castro, L.F.D.S.; Diniz, B.F.; Moreira, J.C.F.; Giovenardi, M.; Porawski, M.; Guedes, R.P. DHA/EPA supplementation decreases anxiety-like behaviour, but it does not ameliorate metabolic profile in obese male rats. *Br. J. Nutr.* **2022**, *128*, 964–974. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. González, L.P.F.; Rodrigues, F.S.; Jantsch, J.; Fraga, G.F.; Squizani, S.; Castro, L.F.S.; Correia, L.L.; Neto, J.P.; Giovenardi, M.; Porawski, M.; et al. Effects of omega-3 supplementation on anxiety-like behaviors and neuroinflammation in Wistar rats following cafeteria diet-induced obesity. *Nutr. Neurosci.* **2023**, *1*, 12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Wu, H.; Liu, Q.; Kalavagunta, P.K.; Huang, Q.; Lv, W.; An, X.; Chen, H.; Wang, T.; Heriniaina, R.M.; Qiao, T.; et al. Normal diet Vs High fat diet-A comparative study: Behavioral and neuroimmunological changes in adolescent male mice. *Metab. Brain Dis.* **2018**, *33*, 177–190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Lee, C.H.; Giuliani, F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front. Immunol.* **2019**, *19*, 1696. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

48. Han, J.; Nepal, P.; Odelade, A.; Freely, F.D.; Belton, D.M.; Graves, J.L., Jr.; Maldonado-Devincci, A.M. High-Fat Diet-Induced Weight Gain, Behavioral Deficits, and Dopamine Changes in Young C57BL/6J Mice. *Front. Nutr.* **2021**, *20*, 591161. [[CrossRef](#)]
49. Cai, D.; Khor, S. "Hypothalamic microinflammation" paradigm in aging and metabolic diseases. *Cell. Metab.* **2019**, *30*, 19–35. [[CrossRef](#)]
50. Lee, C.H.; Suk, K.; Yu, R.; Kim, M.S. Cellular contributors to hypothalamic inflammation in obesity. *Mol. Cells* **2020**, *43*, 431–437. [[CrossRef](#)]
51. Kwon, H.S.; Koh, S.H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of microglia and astrocytes. *Transl. Neurodegener.* **2020**, *9*, 42. [[CrossRef](#)]
52. Gómez-Apo, E.; Mondragón-Maya, A.; Ferrari-Díaz, M.; Silva-Pereyra, J. Structural Brain Changes Associated with Overweight and Obesity. *J. Obes.* **2021**, *16*, 6613385. [[CrossRef](#)]
53. Gunstad, J.; Paul, R.H.; Cohen, R.A.; Tate, D.F.; Spitznagel, M.B.; Grieve, S.; Gordon, E. Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults. *Int. J. Neurosci.* **2008**, *118*, 1582–1593. [[CrossRef](#)]
54. Raji, C.A.; Ho, A.J.; Parikshak, N.N.; Becker, J.T.; Lopez, O.L.; Kuller, L.H.; Hua, X.; Leow, A.D.; Toga, A.W.; Thompson, P.M. Brain structure and obesity. *Hum. Brain Mapp.* **2010**, *31*, 353–364. [[CrossRef](#)]
55. Nguyen, J.C.; Killcross, A.S.; Jenkins, T.A. Obesity and cognitive decline: Role of inflammation and vascular changes. *Front. Neurosci.* **2014**, *8*, 375. [[CrossRef](#)]
56. Calcia, M.A.; Bonsall, D.R.; Bloomfield, P.S.; Selvaraj, S.; Barichello, T.; Howes, O.D. Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology* **2016**, *233*, 1637–1650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Lituma, P.J.; Woo, E.; O'Hara, B.F.; Castillo, P.E.; Sibinga, N.E.S.; Nandi, S. Altered synaptic connectivity and brain function in mice lacking microglial adapter protein Iba1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2021**, *118*, e2115539118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Saiyasis, N.; Chunchai, T.; Prus, D.; Suparan, K.; Pittayapong, P.; Apaijai, N.; Pratchayasakul, W.; Sripetchwandee, J.; Chattipakorn, N.; Chattipakorn, S.C. Gut dysbiosis develops before metabolic disturbance and cognitive decline in high-fat diet-induced obese condition. *Nutrition* **2020**, *69*, 110576. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Chunchai, T.; Thunapong, W.; Yasom, S.; Wanchai, K.; Eaimworawuthikul, S.; Metzler, G.; Lungkaphin, A.; Pongchaidecha, A.; Sirilun, S.; Chaiyasut, C.; et al. Decreased microglial activation through gut-brain axis by prebiotics, probiotics, or synbiotics effectively restored cognitive function in obese-insulin resistant rats. *J. Neuroinflamm.* **2018**, *15*, 11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Channer, B.; Matt, S.M.; Nickoloff-Bybel, E.A.; Pappa, V.; Agarwal, Y.; Wickman, J.; Gaskill, P.J. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol. Rev.* **2023**, *75*, 62–158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Baik, J.H. Dopaminergic Control of the Feeding Circuit. *Endocrinol. Metab.* **2021**, *36*, 229–239. [[CrossRef](#)]
62. Alonso-Alonso, M.; Woods, S.C.; Pelchat, M.; Grigson, P.S.; Stice, E.; Farooqi, S.; Khoo, C.S.; Mattes, R.D.; Beauchamp, G.K. Food reward system: Current perspectives and future research needs. *Nutr. Rev.* **2015**, *73*, 296–307. [[CrossRef](#)]
63. Li, Y.; South, T.; Han, M.; Chen, J.; Wang, R.; Huang, X.F. High-fat diet decreases tyrosine hydroxylase mRNA expression irrespective of obesity susceptibility in mice. *Brain Res.* **2009**, *1268*, 181–189. [[CrossRef](#)]
64. Zaydi, A.I.; Lew, L.C.; Hor, Y.Y.; Jaafar, M.H.; Chuah, L.O.; Yap, K.P.; Azlan, A.; Azzam, G.; Liong, M.T. Lactobacillus plantarum DR7 improved brain health in aging rats via the serotonin, inflammatory and apoptosis pathways. *Benef. Microbes* **2020**, *11*, 753–766. [[CrossRef](#)]
65. Adedeji, T.G.; Jeje, S.O.; Omayone, T.P.; Agbonifo, W.O. Oxidative stress and inflammatory response to high dietary fat and carbonated soda intake in male and female Wistar rats. *Nutrition* **2022**, *1*, 111800. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Xia, N.; Reifenberg, G.; Schirra, C.; Li, H. The involvement of sirtuin 1 dysfunction in high-fat diet-induced vascular dysfunction in mice. *Antioxidants* **2022**, *11*, 541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Cavaliere, G.; Trinchese, G.; Penna, E.; Cimmino, F.; Pirozzi, C.; Lama, A.; Annunziata, C.; Catapano, A.; Mattace Raso, G.; Meli, R.; et al. High-fat diet induces neuroinflammation and mitochondrial impairment in mice cerebral cortex and synaptic fraction. *Front. Cell Neurosci.* **2019**, *13*, 509. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Li, Y.; Shi, B.; Dong, F.; Zhu, X.; Liu, B.; Liu, Y. Effects of inflammatory responses, apoptosis, and STAT3/NF- κ B- and Nrf2-mediated oxidative stress on benign prostatic hyperplasia induced by a high-fat diet. *Aging* **2019**, *11*, 5570–5578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Mullins, C.A.; Gannaban, R.B.; Khan, M.S.; Shah, H.; Siddik, M.A.B.; Hegde, V.K.; Reddy, P.H.; Shin, A.C. Neural Underpinnings of Obesity: The Role of Oxidative Stress and Inflammation in the Brain. *Antioxidants* **2020**, *9*, 1018. [[CrossRef](#)]
70. Li, X. SIRT1 and energy metabolism. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* **2013**, *45*, 51–60. [[CrossRef](#)]
71. Pfluger, P.T.; Herranz, D.; Velasco-Miguel, S.; Serrano, M.; Tschöp, M.H. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 9793–9798. [[CrossRef](#)]
72. Vasconcelos, A.R.; Dos Santos, N.B.; Scavone, C.; Munhoz, C.D. Nrf2/ARE pathway modulation by dietary energy regulation in neurological disorders. *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 428667. [[CrossRef](#)]
73. Kanoski, S.E.; Meisel, R.L.; Mullins, A.J.; Davidson, T.L. The effects of energy-rich diets on discrimination reversal learning and on BDNF in the hippocampus and prefrontal cortex of the rat. *Behav. Brain Res.* **2007**, *182*, 57–66. [[CrossRef](#)]
74. Miranda, M.; Morici, J.F.; Zanoni, M.B. Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front. Cell Neurosci.* **2019**, *3*, 363. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

75. Babaei, P.; Azari, H.B. Exercise training improves memory performance in older adults: A narrative review of evidence and possible mechanisms. *Front. Hum. Neurosci.* **2022**, *15*, 771553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Tsai, Y.Y.; Shen, C.L.; Tsai, C.Y.; Tarn, W.Y. Activation of TrkB signaling mitigates cerebellar anomalies caused by Rbm4-Bdnf deficiency. *Commun. Biol.* **2023**, *6*, 910. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Bastías-Pérez, M.; Serra, D.; Herrero, L. Dietary options for rodents in the study of obesity. *Nutrients* **2020**, *12*, 3234. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5. CONCLUSÕES

Nesta tese de doutorado analisamos o efeito do potencial probiótico *Lacticaseibacillus rhamnosus* LB1.5 sob parâmetros bioquímicos, inflamatórios, estado redox, genéticos e comportamentais em camundongos machos adultos alimentados com dieta hiperlipídica.

Os resultados apresentados no artigo 1, intitulado: “Effect of Probiotic *Lacticaseibacillus rhamnosus* LB1.5 on Anxiety-like Behavior, Neuroprotection and Neuroinflammation Markers of Male Mice Fed a High-Fat Diet” corroboraram com diversos estudos sobre a capacidade da HFD de causar alterações metabólicas, induzindo o perfil obesogênico, com aumento significativo de peso, associado à indução de neuroinflamação. No entanto, a suplementação com o *Lact. rhamnosus* LB1.5, não foi capaz de reverter esses efeitos, porém apresentou resultados positivos, reduzindo os níveis da citocina pró-inflamatórias IL-6 no soro, e também o comportamento do tipo ansioso nos animais obesos.

No artigo 2, intitulado “Effects of potential probiotic *Lacticaseibacillus rhamnosus* LB1.5 supplementation in the adipose and liver tissue of adult male mice treated with a high-fat diet” foi possível observar que HFD alterou a histomorfologia do tecido adiposo e hepático, induzindo acúmulo de gordura nestes tecidos, promovendo esteatose hepática e aumento do estresse oxidativo no fígado. A suplementação com *Lact. rhamnosus* LB1.5 por sua vez, foi capaz de aumentar a resposta antioxidante no fígado, porém não atenuou o acúmulo de gordura nos tecidos.

A dieta hiperlipídica é um modelo eficaz para induzir o perfil obesogênico, fornecendo ferramentas úteis para o estudo da obesidade e de suas repercussões sobre diversos sistemas, assim como a nutrição nas fases iniciais da vida desempenha um papel crucial no desenvolvimento da saúde e doenças na idade adulta.

Embora estudos com abordagens não farmacológicas, como as intervenções nutricionais que visam modular a microbiota intestinal, com probióticos, sejam promissores no controle do sobrepeso e obesidade, observamos que o *Lact. rhamnosus* LB1.5, na dose e frequência administrada, não promoveu benefícios robustos.

6. PERSPECTIVAS

Explorar intervenções com probióticos pode abrir novas fronteiras no tratamento integrado da obesidade e suas comorbidades, oferecendo abordagens mais personalizadas e eficazes para o manejo dessa condição complexa e multifatorial. A originalidade deste trabalho está no estudo do leite de búfala como fonte de novos candidatos probióticos. O interesse comercial crescente por novas cepas potenciais probióticas e a inexistência de estudos sobre bactérias ácido-lácticas do leite de búfala, demonstra a importância da continuidade deste projeto para que, futuramente, estes conhecimentos possam ser aplicados na indústria alimentícia.

A partir dos resultados obtidos nesta tese, outras direções promissoras emergem para futuras pesquisas. Investigações detalhadas sobre a interação do probiótico com a microbiota intestinal e seu impacto na modulação do eixo intestino-cérebro são essenciais para a compreensão dos efeitos sistêmicos da suplementação probiótica. Nossos resultados mostraram a necessidade de testar diferentes frequências de administração do *Lact. rhamnosus* LB1.5 para determinar a posologia mais eficaz.

Sendo assim, dando sequência ao projeto inicial, está em andamento um novo experimento com machos, com gavagens 3 e 7 vezes por semana, com duração de 13 semanas, onde serão coletadas amostras de tecido intestinal, para avaliação da morfologia, e de fezes, para sequenciamento da microbiota intestinal 16S rRNA, sendo possível caracterizar e diferenciar a microbiota intestinal de animais submetidos à dieta controle e hiperlipídica, associados ou não à suplementação de *Lact. rhamnosus* LB1.5.

7. ANEXO A PARECER CEUA DO PROJETO DE PESQUISA



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



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

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



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:



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

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/Laboratório):

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 Sarmiento 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.



Natália Perin Schmidt

Endereço para acessar este CV: <https://lattes.cnpq.br/4370984959002466>



Última atualização do currículo em 03/08/2024

graduada em Nutrição pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (2007). Mestre em Medicina - PPG Hepatologia (2020) e Doutoranda em Biotécnicas, pela UFCSPA. Bolsista pela CAPES. Nutricionista colaboradora no Centro de Obesidade Mórbida e Síndrome Metabólica - COM no Hospital São Lucas da PUCRS. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Natália Perin Schmidt
Filiação	Ricardo Pippi Schmidt e Remis Alice Perin Schmidt
Nascimento	04/08/1985 - Santo Ângelo/RS - Brasil
Nome em citações bibliográficas	SCHMIDT, Natália Perin;SCHMIDT, NATÁLIA P
Endereço residencial	Avenida Independência, 1087/ 903 Independência - Porto Alegre 90035077, RS - Brasil Telefone: 51 33955867 Celular 51 996750877
Endereço eletrônico	E-mail para contato : nutricionistanataliaps@gmail.com E-mail alternativo : nataliaps@ufcspa.edu.br
Lattes ID	 4370984959002466
Orcid ID	 https://orcid.org/0000-0002-1084-7147

Formação acadêmica/titulação

- 2020** Doutorado em BIOCÊNCIAS.
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
Orientador: Márcia Giovenardi 
Co-orientador: Renata Padilha Guedes
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
- 2018 - 2020** Mestrado em Medicina (Hepatologia).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
Título: REABILITAÇÃO NUTRICIONAL E FUNCIONAL EM PACIENTES CIRRÓTICOS, Ano de obtenção: 2020
Orientador: Claudio Augusto Marroni 
Co-orientador: Sabrina Alves Fernandes
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
- 2007 - 2010** Especialização em Pós Graduação em Geriatria e Gerontologia.
ASSOC. HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO - UNID. DE EDUCACAO, AHMV, Porto Alegre, Brasil
Título: Análise do efeito da intervenção nutricional em pacientes com Síndrome Metabólica
Orientador: Camila Maurenre Lafor
- 2011 - 2013** Especialização em Nutrição Esportiva.
Universidade Gama Filho, UGF, Rio De Janeiro, Brasil
Título: Nutrição Esportiva
- 2003 - 2007** Graduação em Nutrição.
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS, Porto Alegre, Brasil
Título: Efeito da intervenção educativa nos fatores de risco cardiovascular de uma população de idosos com sobrepeso/obesidade.
Orientador: Raquel Millani El Kik

Formação complementar

- 2007 - 2007** Curso de curta duração em Curso Prático de Atendimento Clínico Nutricional.
NTR, NTR, Brasil
- 2017 - 2017** Nutrição Ortomolecular Funcional. (Carga horária: 100h).
Hi Nutrition Instituto Educacional, HI NUTRITION, Brasil
- 2019 - 2019** Curso de curta duração em Nutrigenômica. (Carga horária: 30h).
Nutrigenômica, ND, Brasil
- 2020 - 2020** Curso de curta duração em MANEJO E CUIDADOS COM ANIMAIS DE LABORATÓRIO - Biotério. (Carga horária: 30h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil

Atuação profissional

Faculdade de Desenvolvimento do Rio Grande do Sul - FADERGS

- 2022 - 2024** Vínculo: Celetista , Enquadramento funcional: Professor , Carga horária: 22, Regime: Faculdade de Desenvolvimento do Rio Grande do SulParcial
Outras informações:
Disciplinas ministradas:Ética e Profissionalismo em Nutrição,Nutrição Comunitária e Social;Prática Dietética II;Prática Dietética III;Nutrição no Adulto e no Idoso;Nutrição em Estética,Orientações TCC

Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

2018 - Atual Vínculo: Bolsista , Enquadramento funcional: Pesquisador, Regime: Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto AlegreParcial

Atividades

2020 - Atual Pesquisa e Desenvolvimento, Programa de Pós Graduação em Biociências

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

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

2021 - Atual Vínculo: Nutricionista , Enquadramento funcional: Pesquisador, Regime: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto AlegreParcial
Outras informações:
Responsável técnica pelo ambulatório de Nutrição e Hepatologia. Controle no andamento dos protocolos de pesquisa e desenvolvimento de iniciação científica. Acompanhamento de coleta de dados de pacientes ambulatoriais.

2018 - Atual Vínculo: Voluntária , Enquadramento funcional: Nutricionista , Carga horária: 3, Regime: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto AlegreParcial
Outras informações:
Atendimento ambulatorial no serviço de Hepatologia.

Atividades

05/2018 - Atual Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

*Linhas de pesquisa:
Hepatologia e Nutrição*

Hospital São Lucas da PUCRS - HSL

2014 - 2018 Vínculo: Voluntária , Enquadramento funcional: Nutricionista , Carga horária: 5, Regime: Hospital São Lucas da PUCRSParcial
Outras informações:
Atendimento ambulatorial como Nutricionista no Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica do HSL pelo SUS.

2014 - 2016 Enquadramento funcional: Nutricionista , Carga horária: 45, Regime: Hospital São Lucas da PUCRSIntegral

Atividades

08/2017 - Atual Pesquisa e Desenvolvimento, Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica COM/HSL

*Linhas de pesquisa:
Hepatologia, Obesidade e Cirurgia Bariátrica.*

Clínica Ludovicas - CL

2011 - 2020 Vínculo: Profissional Liberal , Enquadramento funcional: Nutricionista, Regime: Clínica LudovicasParcial
Outras informações:
Atendimento Nutricional em consultório.

Sprim Brasil Consultoria Farmacêutica e Nutricional Ltda - SPRIM

2013 - 2013 Vínculo: Profissional Terceirizada , Enquadramento funcional: Nutricionista Propagandista, Regime: Sprim Brasil Consultoria Farmacêutica e Nutricional LtdaDedicação exclusiva
Outras informações:
Nutricionista Propagandista. Trabalho temporário com divulgação dos produtos SupraSoy para profissionais da área da saúde.

2008 - 2009 Vínculo: Nutricionista , Enquadramento funcional: Nutricionista Propagandista, Regime: Sprim Brasil Consultoria Farmacêutica e Nutricional LtdaParcial
Outras informações:
Representante dos produtos alimentícios da Unilever.

Academia ProGym - PG

2011 - 2012 Vínculo: Profissional Liberal , Enquadramento funcional: Nutricionista, Regime: Academia ProGymParcial
Outras informações:
Atendimento em Nutrição Esportiva.

Associação Gaúcha de Nutrição - AGAN

2009 - 2009 Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: Nutricionista, Regime: Associação Gaúcha de NutriçãoParcial
Outras informações:
Conselheira.

PHARMEXX BRASIL - PHARMEXX

2009 - 2009 Vínculo: Nutricionista , Enquadramento funcional: Nutricionista Propagandista, Regime: PHARMEXX BRASILParcial
Outras informações:
Trabalho temporário representando os produtos alimentícios da Unilever.

Clínica MEDICARE - MEDICARE

2008 - 2008 Vínculo: Nutricionista , Enquadramento funcional: Nutricionista, Regime: Clínica MEDICAREParcial

Hospital Moinhos de Vento - HMV

2007 - 2007 Vínculo: Estagiária , Enquadramento funcional: Estágio curricular clínico , Carga horária: 30, Regime: Hospital Moinhos de VentoParcial
Outras informações:
Avaliação da dietoterapia e antropometria de pacientes internados na unidade de oncologia.

2006 - 2006 Vínculo: Estagiária , Enquadramento funcional: Estágio curricular social , Carga horária: 15, Regime: Hospital Moinhos de VentoParcial
Outras informações:
Realização de avaliação nutricional e antropométrica, assim como atividades de educação alimentar na creche Werner Schwuchow.

Instituto de Aposentadorias e Pensões dos Industriários - IAPI

2006 - 2007 Vínculo: Pesquisador , Enquadramento funcional: Oficinas com idosos com sobrepeso , Carga horária: 4, Regime: Instituto de Aposentadorias e Pensões dos IndustriáriosParcial
Outras informações:
Ações educativas com idosos com sobrepeso/obesidade, em parceria com a enfermagem, para realização de trabalho de conclusão de curso.

Pontificia Univercidade Catolica do Rio Grande do Sul - PUCRS

2006 - 2006 Vínculo: Pesquisador , Enquadramento funcional: Participante do projeto de pesquisa, Regime: Pontificia Univercidade Catolica do Rio Grande do SulParcial
Outras informações:
Trabalho voluntário na pesquisa dos idosos referente ao projeto de Nutrição, denominado Perfil Alimentar e Nutricional de idosos residentes na cidade de Porto Alegre.

2006 - 2006 Vínculo: Estagiária , Enquadramento funcional: Estágio curricular de produção , Carga horária: 25, Regime: Pontificia Univercidade Catolica do Rio Grande do SulParcial
Outras informações:
Acompanhamento das atividades realizadas na produção de alimentos do Restaurante Universitário da PUCRS e Restaurante Sabor & Saber.

Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS

2006 - 2007 Vínculo: Pesquisador , Enquadramento funcional: Participante do projeto de pesquisa, Regime: Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do SulParcial

Atividades

2004 - Atual Pesquisa e Desenvolvimento, PUCRS

Linhas de pesquisa:

Vigilância e Educação em Saúde de uma população de idosos residentes na área adstrita a uma Unidade Básica de Saúde no município de Porto Alegre

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

2006 - 2006 Vínculo: Estagiária , Enquadramento funcional: Estágio voluntário na área clínica , Carga horária: 20, Regime: Hospital de Clínicas de Porto AlegreParcial
Outras informações:
Avaliação nutricional e antropométrica de pacientes internados no HCPA.

2005 - 2006 Vínculo: Pesquisador , Enquadramento funcional: Pesquisa , Carga horária: 16, Regime: Hospital de Clínicas de Porto AlegreParcial
Outras informações:
Participação na pesquisa "Fatores preditivos para morte, infecção e permanência hospitalar".

Hospital São Lucas - HSL*

2007 - 2007 Vínculo: Estagiária , Enquadramento funcional: Estágio voluntário clínico , Carga horária: 20, Regime: Hospital São LucasParcial
Outras informações:
Avaliação de pacientes internados na unidade de pediatria e UTI pediátrica do HSL

2005 - 2005 Vínculo: Estagiária , Enquadramento funcional: Estágio voluntário de produção , Carga horária: 20, Regime: Hospital São LucasParcial
Outras informações:
Acompanhamento das atividades realizadas na produção de alimentos.

Banco de Alimentos do Rio Grande do Sul - BARS

2005 - 2005 Vínculo: Estagiária , Enquadramento funcional: Estágio voluntário , Carga horária: 20, Regime: Banco de Alimentos do Rio Grande do SulParcial
Outras informações:
Realização de avaliação nutricional e antropométrica, assim como atividades de educação alimentar e organização de cardápios na creche Lupicínio Rodrigues.

Linhas de pesquisa

1. Vigilância e Educação em Saúde de uma população de idosos residentes na área adstrita a uma Unidade Básica de Saúde no município de Porto Alegre

Objetivos:O projeto tem por objetivo geral verificar o impacto das ações de Vigilância e Educação em Saúde sobre as condições sociais e de saúde de idosos moradores da área adstrita a uma Unidade Básica de Saúde do município de Porto Alegre.

2. Hepatologia, Obesidade e Cirurgia Bariátrica.
3. Hepatologia e Nutrição

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

Objetivos:Descrição: 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 maternofetal, 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=110) e fêmeas (n=100) da linhagem C57

Palavras-chave: Nutrigenômica, Dieta Hiperlipídica, Restrição calórica, Lactocaseibacillus rhamnosus, Neuroinflamação

Projetos

Projetos de pesquisa

2020 - Atual Análise de intervenções na dieta, em diferentes fases do desenvolvimento, através da avaliação de parâmetros comportamentais, bioquímicos, imunológicos e genéticos

Descrição: 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 em decorrência do consumo alimentar inadequado ao longo da vida. Sabemos que o consumo hiperclórico 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 hiperclórica), 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 poderão prevenir, na vida adulta e na senescência, o aparecimento de alterações metabólicas, comportamentais, imunológicas e genéticas causadas pela alimentação hiperclórica ao longo da vida.

Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Mestrado acadêmico (1); Doutorado (1);
Integrantes: Natália Perin Schmidt (Responsável); ; Márcia Giovenardi; Renata Padilha Guedes

2018 - Atual Reabilitação física em indivíduos cirróticos

Descrição: A cirrose hepática é caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos de estrutura anormal circundados por fibrose, e está presente no estágio final de uma série de processos patológicos hepáticos decorrentes de diversas causas. Entre suas complicações estão as alterações metabólicas associadas à desnutrição dos pacientes, que perdem grande quantidade de massa muscular, apresentando assim, alterações na funcionalidade e um quadro de inatividade física. A associação destes fatores influencia negativamente nas atividades de vida diária (AVD) e na qualidade de vida desta população. Visando a necessidade de elaborar um protocolo de reabilitação física para esta população, que permita, quem sabe, estimular a prática de exercícios, melhorando a condição funcional e a qualidade de vida, permitindo que esses indivíduos apresentem melhor condição física para a realização do TxH, aumentando sua sobrevida após este procedimento. Desta forma, esse trabalho pretende realizar um programa de reabilitação física multidisciplinar em indivíduos cirróticos.

Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Integrantes: Natália Perin Schmidt (Responsável); ; Claudio Augusto Marroni; Lucas Homercher Galant ; Santiago Daniel Rodriguez Villafuerte; Danusa Rossi

2018 - Atual EFEITO DO SUCO DE UVA E EXERCÍCIO FÍSICO CONCORRENTE SOBRE PARÂMETROS OXIDATIVOS, INFLAMATÓRIOS, ANTROPOMÉTRICOS E EPIGENÉTICOS E NA MICROBIOTA EM PACIENTES OBESOS

Descrição: Descrição: A obesidade é um problema de abrangência mundial que, segundo a Organização Mundial da Saúde, atinge um elevado número de pessoas e predispõe o organismo a vários tipos de doenças e a morte prematura. Além do controle de peso corporal excessivo e auxílio na manutenção ou o retardar da perda de massa muscular, o exercício físico promove um mecanismo de adaptação, em que as mudanças na expressão gênica podem acontecer através da alteração de parâmetros epigenéticos os quais estão relacionados aos processos metabólicos, ocasionando em redução da pressão arterial, melhora no nível de colesterol e de lipoproteínas de alta densidade (HDL), melhora no controle de hiperglicemia e redução do risco dos cânceres de cólon e de mama nas mulheres. Relacionado as modificações negativas dos marcadores epigenéticos, importantes modificações no padrão alimentar humano surgiram nas últimas décadas, principalmente, nos países em desenvolvimento como o Brasil. Essas modificações são caracterizadas pelo aumento na ingestão de alimentos industrializados, sendo estes processados e/ou ultra processados, ricos em gordura e sacarose (1-3). Consequentemente a essas alterações no comportamento alimentar, conjuntamente com hábitos de vida sedentários, observamos um crescimento exponencial de novos casos de obesidade, em diferentes gêneros e faixas etárias. Com a industrialização, houve também uma redução no consumo de fibras. Estudos tem demonstrado relação desta mudança nos hábitos alimentares e maior incidência de distúrbios metabólicos com a microbiota intestinal (MI). Na tentativa de agregar hábitos alimentares saudáveis através de alimentos regionais altamente aceitos e com objetivo do controle de processo inflamatório e oxidativo clássicos da obesidade é que o suco de uva entra como uma importante alternativa. Esse alimento, apresenta na sua constituição química uma diversidade de substâncias e componentes capazes também de neutralizar os radicais livres e/ou espécies reativas, minimizando o estresse oxidativo, processos inflamatórios e como consequência modulação do parâmetros epigenéticos, contribuindo substancialmente na preservação do funcionamento da massa muscular esquelética de pacientes portadores de obesidade mórbida.

Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Mestrado acadêmico (2);
Integrantes: Natália Perin Schmidt (Responsável); ; Sabrina Alves Fernandes; Viviane Eisner; Caroline Dani; Alexandre Vontobel Padoin; Claudio Corá Mottin; Paula Rozales Zubiaurre; Daniela Schaan Casagrande; Carolina Boeira Vargas

2018 - Atual EFEITO DO SUCO DE UVA SOBRE PARÂMETROS OXIDATIVOS, INFLAMATÓRIOS, ANTROPOMÉTRICOS E EPIGENÉTICOS EM PACIENTES CIRRÓTICOS

Descrição: A prevalência de desnutrição em pacientes cirróticos é reconhecida e pode variar de 10% a 100% dependendo da etiologia. Vários fatores estão presentes no desenvolvimento da desnutrição nos pacientes hepatopatas, como a diminuição da ingestão alimentar, proveniente de anorexia, paladar alterado ou reduzido, saciedade precoce, devido aos efeitos compressivos da ascite; uso de medicamentos; má absorção; má digestão e hipermetabolismo. Além disso, as restrições dietéticas, especialmente de sódio, líquidos e proteína, as quais os pacientes com ascite ou encefalopatia são submetidos, tornam a dieta ainda menos palatável. A avaliação do estado nutricional dos pacientes portadores de cirrose possibilita o diagnóstico de importantes carências e a aplicação de medidas capazes de corrigi-las e equilibrar as deficiências, assim como melhorar o prognóstico. O tratamento nutricional é um procedimento de relevância no manejo das doenças crônicas do fígado e um adjuvante imprescindível nas opções terapêuticas disponíveis, sendo a Bioimpedância Elétrica, através do Ângulo de Fase, um instrumento de medida indireta de efetividade nutricional. O conhecimento sobre eventos moleculares que mantêm o dano hepático e a progressão da doença segue em aprimoramento. Há evidências crescentes de que uma alteração do estado redox celular, com a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), desempenha um papel crucial nas várias etapas que iniciam e regulam a progressão de doenças hepáticas, independentemente do tipo de agentes etiológicos. ROS estão envolvidos nos danos do fígado induzidos por álcool, vírus, alteração do metabolismo de lipídios e carboidratos e xenobióticos. Estando o estresse oxidativo implicado na fisiopatologia do dano hepático, o uso de fitoquímicos com propriedades antioxidantes representa uma abordagem inovadora que tem sido sugerida como uma opção terapêutica efetiva para o tratamento da doença hepática. Entre estes fitoquímicos, o resveratrol têm se sido indicado como uma alternativa considerável por ser um potencial agente protetor e terapêutico no tratamento de doenças hepáticas. À luz das evidências científicas atuais, o resveratrol parece ser uma grande promessa como agente hepatoprotetor seguro e efetivo. Estudos tanto in vitro como in vivo demonstraram a utilidade do resveratrol na prevenção e tratamento da lesão hepática. O resveratrol também mostrou ser seguro em estudos clínicos e pré-clínicos como evidenciado pela falta de efeitos adversos moderados a graves. Contudo faltam estudos clínicos delimitando a dose de resveratrol ideal. Diante dessa evidência científica, acreditamos que o suco de uva possa ter um importante mecanismo de modulação de parâmetros epigenéticos, contribuindo de forma significativa na qualidade de vida dessa população.

Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
Alunos envolvidos: Mestrado acadêmico (2); Doutorado (1);
Integrantes: Natália Perin Schmidt (Responsável); ; Sabrina Alves Fernandes; Claudio Augusto Marroni; Viviane Eisner; Caroline Dani; Lucas Homercher Galant ; Santiago Daniel Rodriguez Villafuerte

Áreas de atuação

1. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição
2. Grande área: Ciências Biológicas / Área: Genética

Idiomas

Inglês Compreende Razoavelmente , Fala Pouco , Escreve Razoavelmente , Lê Razoavelmente

Produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1.  [DOI](#) SCHMIDT, Natália Perin; MOLZ, PATRÍCIA; FRAGA, BRENDA SANTOS; BONDARCZUK, NICOLE HILLER; SILVEIRA, PRISCILA DUTRA; FERRI, MILENA HENRIQUE; CRESTANI, THAIS BUSATTO; BREYER, GABRIELA MERKER; GUIMARÃES, GIULIANO RIZZOTO; MOTTA, AMANDA DE SOUZA DA; GUEDES, Renata Padilha; GIOVENARDI, Márcia. Effect of Probiotic Lactocaseibacillus rhamnosus LB1.5 on Anxiety-like Behavior, Neuroprotection and Neuroinflammation Markers of Male Mice Fed a High-Fat Diet. *Nutrients*. **JCR**, v.16, p.679, 2024.
Referências adicionais: Inglês. Meio de divulgação: Meio digital. Home page: [https://www.mdpi.com/2072-6643/16/6/879][doi:10.3390/nu16060879]
2.  [DOI](#) BONDARCZUK, NICOLE HILLER; SCHMIDT, Natália Perin; BREYER, GABRIELA MERKER; DE MOURA, ANA CAROLINA; MOLZ, PATRÍCIA; BARSHACK, ALETHEA GATTO; DA MOTTA, AMANDA DE SOUZA; GUEDES, Renata Padilha; GIOVENARDI, Márcia. A high-fat diet changes placental morphology but does not change biochemical parameters, placental oxidative stress or cytokine levels. *PLACENTA*. **JCR**, v.135, p.25 - 32, 2023.
Referências adicionais: Inglês. Meio de divulgação: Meio digital. Home page: [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014340042300036X?via%3Dihub][doi:10.1016/j.placenta.2023.02.004] Citações: WEB OF SCIENCE 2 | SCOPUS 2
3. [DOI](#) FERREIRA, SHAIANE; MARRONI, CLÁUDIO AUGUSTO; STEIN, JESSICA TAINA; RAYN, ROBERTA; HENZ, ANA CRISTHINA; SCHMIDT, NATÁLIA P.; CARTERI, RANDHALL B; FERNANDES, SABRINA ALVES. Assessment of resting energy expenditure in patients with cirrhosis. *WORLD JOURNAL OF HEPATOLOGY*. **JCR**, v.14, p.802 - 811, 2022.
Referências adicionais: Português. Meio de divulgação: Meio digital. Home page: [https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v14/i4/802.htm][doi:10.4254/wjh.v14.i4.802] Citações: WEB OF SCIENCE 3 | SCOPUS 3
4. [DOI](#) SCHMIDT, Natália Perin; FERNANDES, S. A.; SILVEIRA, Andresa Thomé; RAYN, Roberta Goulart; HENZ, A. C.; ROSSI, D.; GALANT, L. H.; MARRONI, C. A.. Nutritional and Functional Rehabilitation in Cirrhotic Patients. *GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY RESEARCH*, v.10, p.3470 - 3477, 2021.
Palavras-chave: Liver cirrhosis, Rehabilitation, Nutritional assessment, Sarcopenia
Referências adicionais: Português. Meio de divulgação: Vários. Home page: [doi:10.17554/j.issn.2224-3992.2021.10.991]
5. [DOI](#) HENZ, A. C.; MARRONI, C. A.; FERNANDES, S. A.; SCHMIDT, Natália Perin. Resting Energy expenditure in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. v.12, p.0-0, 2021.
Referências adicionais: Inglês. Meio de divulgação: Meio digital

Apresentação de trabalho e palestra

1. SCHMIDT, Natália Perin; FRAGA, Brenda; FERRI, Milena; BONDARCZUK, Nicole; Molz, Patricia; MOURA, A. C.; GUEDES, Renata Padilha; GIOVENARDI, Márcia; MOTTA, A. S.; BREYER, Gabriela. EFEITO DE DIFERENTES DIETAS E DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICO SOBRE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS EM CAMUNDONGOS MACHOS, 2022. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Palavras-chave: Lactocaseibacillus rhamnosus, Restrição calórica, Dieta Hipertépidica
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital. Home page: [https://youtu.be/ZVLXQYNGT38; Local: Online; Cidade: Online; Evento: I Congresso Brasileiro em Biociências Aplicadas à Saúde; Inst.promotora/financiadora: UNIFAL-MG, UNOESC, UFJ, UFPE, UFJF-GV, UNIOESTE e UFCSPA]
2. SCHMIDT, NATÁLIA P. Nutrigenômica da teoria à prática, 2022. (Outra, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português; Local: Unicnec; Cidade: Online; Evento: Aula Inaugural curso graduação Enfermagem e Nutrição - Centro Universitário Cenecista de Osório; Inst.promotora/financiadora: Unicnec
3. SCHMIDT, Natália Perin; GUEDES, Renata Padilha; MOURA, A. C.; BONDARCZUK, Nicole; GIOVENARDI, Márcia. ANÁLISE DE INTERVENÇÕES NA DIETA, EM DIFERENTES FASES DO DESENVOLVIMENTO, ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS, BIOQUÍMICOS, IMUNOLÓGICOS E GENÉTICOS, 2021. (Seminário, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Vários; Local: UFCSPA; Cidade: Porto Alegre; Evento: IV Encontro do PPG Biociências da UFCSPA; Inst.promotora/financiadora: UFCSPA
4. BONDARCZUK, Nicole; SCHMIDT, Natália Perin; MOURA, A. C.; GIOVENARDI, Márcia. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE INTERVENÇÕES NA DIETA MATERNA NA PLACENTA DE CAMUNDONGOS POR MEIO DAS ANÁLISES DE PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, BIOQUÍMICOS E MORFOLÓGICOS, 2021. (Seminário, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Vários; Local: UFCSPA; Cidade: Porto Alegre; Evento: VI Encontro do PPG de Biociências da UFCSPA; Inst.promotora/financiadora: UFCSPA
5. SCHMIDT, Natália Perin. Nutrigenética, 2021. (Outra, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital; Local: Porto Alegre; Evento: Palestra Nutrigenética; Inst.promotora/financiadora: Do Nutrição
6. HOHENREUTHER, R.; SILVEIRA, Andresa Thomé; SILVEIRA, Thiago Thomé; TREVISIO, P.; SCHMIDT, Natália Perin. A ENFERMAGEM NA REABILITAÇÃO PRECOCE EM TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS, 2020. (Simpósio, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital; Cidade: Porto Alegre; Evento: 40 Semana Científica do HCPA; Inst.promotora/financiadora: HCPA
7.  [DOI](#) SCHMIDT, Natália Perin; HENZ, A. C.; SILVEIRA, Andresa Thomé; FERNANDES, S. A.; MARRONI, C. A. A utilização da Bioimpedância elétrica como medida de avaliação nutricional em pacientes cirróticos listados para transplante hepático, 2020. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital; Cidade: Porto Alegre; Evento: II Congresso Brasileiro das Ligas de Transplante; Inst.promotora/financiadora: CONALTO
8. SILVEIRA, Andresa Thomé; HOHENREUTHER, R.; SILVEIRA, Thiago Thomé; SCHMIDT, Natália Perin; TREVISIO, P. A UTILIZAÇÃO DO NURSING ACTIVITY SCORE NO CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA, 2020. (Seminário, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital; Cidade: Porto Alegre; Evento: 40 Semana Científica do HCPA; Inst.promotora/financiadora: HCPA
9. GIOVENARDI, Márcia; GUEDES, Renata Padilha; MOURA, A. C.; SCHMIDT, Natália Perin; BONDARCZUK, Nicole. Análise de intervenções na dieta, em diferentes fases do desenvolvimento, através da avaliação de parâmetros comportamentais, bioquímicos, imunológicos e genéticos, 2020. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital. Home page: [https://www.instagram.com/tv/CIT84h3Byf5/?utm_source=ig_web_copy_link; Local: UFCSPA; Cidade: Porto Alegre; Evento: Biosciences Meeting - Crossing Borders; Inst.promotora/financiadora: UFCSPA]
10. SCHMIDT, Natália Perin; SILVEIRA, Andresa Thomé; HENZ, A. C.; FERNANDES, S. A.; MARRONI, C. A. RELATO DE CASO: ACOMPANHAMENTO MULTIDISCIPLINAR NO PACIENTE CIRRÓTICO, 2020. (Simpósio, Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital; Cidade: Porto Alegre; Evento: 40 Semana Científica do HCPA; Inst.promotora/financiadora: HCPA
11. SCHMIDT, Natália Perin; SILVEIRA, Andresa Thomé; SILVEIRA, Thiago Thomé; HOHENREUTHER, R.; FERNANDES, S. A.; MARRONI, C. A.; RAYN, Roberta Goulart; SOARES, Muniqi Pires. HEMODIÁLISE HEPÁTICA: UMA "PONTE" PARA O TRANSPLANTE, 2019. (Simpósio, Apresentação de Trabalho)

Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital; Local: HCPA; Cidade: Porto Alegre; Evento: 39ª Semana Científica do HCPA; Inst.promotora/financiadora: HCPA

12. SCHMIDT, Natália Perin; SILVEIRA, Andresa Thomé; RAYN, Roberta Goulart; FERNANDES, S. A.; MARRONI, C. A.. Padronização da implementação dos atendimentos nutricionais em pacientes cirróticos de um ambulatório, 2019. (Simpósio,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Cidade: Porto Alegre; Evento: 39ª Semana Científica do HCPA; Inst.promotora/financiadora: HCPA
13. SCHMIDT, Natália Perin. Benefícios da Soja, 2008. (Conferência ou palestra,Apresentação de Trabalho)
Palavras-chave: Soja
Áreas do conhecimento: Nutrição
Setores de atividade: Saúde e Serviços Sociais
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Meio digital; Cidade: POA; Evento: 11º ENCONTRO DE MANIPULADORES DE ALIMENTOS; Inst.promotora/financiadora: Nutrientes Consultoria
14. SCHMIDT, Natália Perin; COPSTEIN, Ana; LOCK, Karroline; JACQUES, Natália; ZAMBONI, Patricia. Proposta da implantação do programa 5 ao dia, 2007. (Simpósio,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Estados Unidos/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: PUCRS; Cidade: POA; Evento: IX Encontro de Nutrição do HSL, IV Encontro de Nutrição da FAENFI, I Encontro de Técnicos de Nutrição do HSL; Inst.promotora/financiadora: HSL
15. SCHMIDT, Natália Perin; CAETANO, Priscila. Nova pirâmide alimentar, 2006. (Simpósio,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: HCPA; Cidade: POA; Evento: V Jornada de Terapia Nutricional e II Jornada de Nutrologia do HCPA; Inst.promotora/financiadora: HCPA
16. SCHMIDT, Natália Perin; CAETANO, Priscila. Perfil nutricional de crianças de 3 a 7 anos de uma creche municipal de Porto Alegre, 2005. (Simpósio,Apresentação de Trabalho)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: PUCRS; Cidade: POA; Evento: I Jornada científica de enfermagem, nutrição e fisioterapia: A integralidade no cuidado da saúde; Inst.promotora/financiadora: PUCRS

Outras produções bibliográficas

1. SCHMIDT, Natália Perin. Alimentos que Bronzeiam. Folder. , 2008. (Outra produção bibliográfica)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso
2. SCHMIDT, Natália Perin; ZAMBONI, Patricia. Criando filhos saudáveis. Folder. , 2006. (Outra produção bibliográfica)
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso

Produção técnica

Assessoria e consultoria

1. SCHMIDT, Natália Perin. CAPACITAÇÃO PARA A PRESCRIÇÃO DE SUPLEMENTOS E FITOTERÁPICOS EM ESTÉTICA, 2009
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso
2. SCHMIDT, Natália Perin. 5º SIGAN - SIMPÓSIO GAÚCHO DE NUTRIÇÃO, 2009
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Outro

Trabalhos técnicos

1. SCHMIDT, Natália Perin. CURSO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA E ESTÉTICA, 2008
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso
Divulgação de materiais informativos da Becel e AdeS, assim como degustação dos produtos.
2. SCHMIDT, Natália Perin. IX SIMPÓSIO DE TERAPIA NUTRICIONAL, 2008
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso
Divulgação de materiais informativos da Becel e AdeS, assim como degustação dos produtos.
3. SCHMIDT, Natália Perin. FEIRA DA SAÚDE, 2006
Referências adicionais: Brasil/Outros.
Atendimento e orientação ao público em comemoração ao Dia Mundial da Saúde.
4. SCHMIDT, Natália Perin. SÁBADO SAUDÁVEL, 2005
Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Outro
Trabalho voluntário, avaliando e orientando crianças na Escola Estadual Especial Recanto da Alegria.

Demais produções técnicas

1. SCHMIDT, Natália Perin; BEHLING, Estela. Tópicos Atuais em Nutrição, 2010. (Outro, Curso de curta duração ministrado)
Palavras-chave: Nutrição
Áreas do conhecimento: Nutrição
Setores de atividade: Saúde humana e serviços sociais
Referências adicionais: Brasil/Português. 2 horas. Meio de divulgação: Outro

Orientações e Supervisões

Orientações e supervisões

Orientações e supervisões concluídas

Trabalhos de conclusão de curso de graduação

1. Júlia Cristina Flores Dos Santos. A IMPORTÂNCIA DE UMA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER. 2022. Curso (Nutrição) - Faculdade de Desenvolvimento do Rio Grande do Sul
Referências adicionais: Brasil/Português.
2. Franciele Escoval. NUTRIÇÃO COMPORTAMENTAL NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS ALIMENTARES. 2022. Curso (Nutrição) - Faculdade de Desenvolvimento do Rio Grande do Sul
Referências adicionais: Brasil/Português.

Eventos

Eventos

Participação em eventos

1. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XXXVIII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FeSBE)**, 2024. (Congresso) Effects of probiotic Lactobacillus rhamnosus LB1.5 on adipose and liver tissues in adult mice fed a high-fat diet..
2. Apresentação de Poster / Painel no(a) **Congresso Brasileiro em Biotecnologias Aplicadas à Saúde**, 2023. (Congresso) EFEITO DE DIFERENTES DIETAS E DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICO SOBRE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS EM CAMUNDONGOS MACHOS.
3. Apresentação de Poster / Painel no(a) **FeSBE**, 2023. (Congresso) Effects of the probiotic Lactobacillus rhamnosus LB1.5 on obesity parameters, metabolic disorders, anxiety-like behavior, innate fear and cognitive function in middle-aged mice fed a high-fat diet.
4. **20º Encontro do Fígado e HPB Onco**, 2022. (Encontro) .
5. **Encontro Docente FADERGS**, 2022. (Encontro) .
6. Apresentação de Poster / Painel no(a) **I Congresso Brasileiro em Biotecnologias Aplicadas à Saúde**, 2022. (Congresso) EFEITO DE DIFERENTES DIETAS E DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICO SOBRE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS EM CAMUNDONGOS MACHOS.
7. Apresentação de Poster / Painel no(a) **I Congresso Brasileiro em Biotecnologias Aplicadas à Saúde**, 2022. (Congresso) EFEITO DA INTERVENÇÃO DE DIFERENTES DIETAS E SUPLEMENTAÇÃO COM PROBIÓTICO NO BULBO OLFATÓRIO DE CAMUNDONGOS MACHOS ADULTOS..
8. Apresentação de Poster / Painel no(a) **I Congresso Brasileiro em Biotecnologias Aplicadas à Saúde**, 2022. (Congresso) COMPORTAMENTO DE IMPULSIVIDADE E DO TIPO ANSIOSO EM CAMUNDONGOS MACHOS ALIMENTADOS COM DIFERENTES DIETAS E SUPLEMENTADOS COM PROBIÓTICO.
9. **V Mostra de Extensão do Ecossistema Ânima**, 2022. (Encontro) .
10. **16º Simpósio de Nutrição da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre**, 2021. (Simpósio) .
11. **Genômica Brasil**, 2021. (Congresso) .
12. **II Brazilian South Symposium on Neuroscience**, 2021. (Simpósio) .
13. **V Seminário Internacional da Carreira Docente nas Profissões de Saúde**, 2021. (Seminário) .
14. Apresentação de Poster / Painel no(a) **VI Encontro do PPG Biotecnologias**, 2021. (Encontro) ANÁLISE DE INTERVENÇÕES NA DIETA, EM DIFERENTES FASES DO DESENVOLVIMENTO, ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS, BIOQUÍMICOS, IMUNOLÓGICOS E GENÉTICOS.
15. **WORKSHOP DIVULGAMICRO DE COMUNICAÇÃO e DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA**, 2021. (Oficina) .
16. **Western Blot: do início ao fim**, 2021. (Seminário) .
17. **iGenesis DNA diet & wellness project**, 2021. (Outra) .
18. **qPCR: conceitos, variações e aplicações**, 2021. (Seminário) .
19. Apresentação de Poster / Painel no(a) **40 Semana Científica do HCPA**, 2020. (Simpósio) RELATO DE CASO: ACOMPANHAMENTO MULTIDISCIPLINAR NO PACIENTE CIRRÓTICO.
20. **BIOSEGURANÇA E PESQUISA EM TEMPOS DA COVID-19**, 2020. (Oficina) .
21. **Curso Primeiros Socorros da Liga de Emergência e Trauma na modalidade EAD**, 2020. (Outra) .
22. **II Congresso Brasileiro das Ligas de Transplante**, 2020. (Congresso) A UTILIZAÇÃO DA BIOMIMPEDÂNCIA ELÉTRICA COMO MEDIDA DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL EM PACIENTES CIRRÓTICOS LISTADOS PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO.
23. **Interpretação de exames Nutrigenéticos - Evoluemed**, 2020. (Outra) .
24. **Transforme sua pesquisa com Illumina NGS**, 2020. (Encontro) .
25. **V Biosciences Meeting**, 2020. (Seminário) .
26. **XIX Semana Brasileira do Aparelho Digestivo**, 2020. (Simpósio) .
27. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XIX Semana Brasileira do Aparelho Digestivo**, 2020. (Simpósio) O ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL DE CIRRÓTICOS EM TEMPOS DE PANDEMIA POR COVID-19.
28. Apresentação de Poster / Painel no(a) **39ª Semana Científica do HCPA**, 2019. (Simpósio) Padronização da implementação dos atendimentos nutricionais em pacientes cirróticos de um ambulatório.
29. **4 SIMPÓSIO DE NUTRIÇÃO ENTERAL E PARENTERAL**, 2019. (Simpósio) .
30. **Congresso UFCSPA: Conectando Saúde e Sociedade**, 2019. (Congresso) .
31. **HOT TOPICS EM NUTRIÇÃO**, 2019. (Encontro) .
32. Simposista no(a) **I Simpósio da Escola de Educação Profissional do Hospital Moinhos de Vento**, 2019. (Simpósio) Nutrição e qualidade de vida.
33. **IV Seminário de disfagia sob o olhar multiprofissional**, 2019. (Seminário) .
34. **IX Jornada de Nutrição UFCSPA**, 2019. (Outra) .
35. **Segredos do Consultório**, 2019. (Outra) .
36. **Workshop de Nutrigenômica**, 2019. (Outra) .
37. **XII Jornada de Nutrição do Instituto de Cardiologia**, 2019. (Congresso) .
38. **XIII SUL - GASTRO SIMPÓSIO SUL-AMERICANO DO APARELHO DIGESTIVO**, 2019. (Simpósio) .
39. **GENÔMICA NUTRICIONAL APLICADA À SAÚDE MATERNA E INFANTIL**, 2018. (Exposição) .
40. **II UPDATE EM NUTRIÇÃO E METABOLISMO**, 2018. (Encontro) .
41. **II Update em Nutrição e Metabolismo**, 2018. (Seminário) .
42. **NUTRIÇÃO ORTOMOLECULAR FUNCIONAL**, 2017. (Outra) .
43. **BLW AVANÇADO**, 2016. (Outra) .
44. **CONALCO**, 2015. (Outra) .
45. **IX SIMPÓSIO DE TERAPIA NUTRICIONAL E NUTRIÇÃO CLÍNICA DO HOSPITAL MOINHOS DE VENTO**, 2015. (Simpósio) .

46. NUTRIÇÃO EM CIRURGIA BARIÁTRICA, 2015. (Simpósio) .
47. NUTRIÇÃO NA CONCEPÇÃO, GESTAÇÃO E LACTAÇÃO, 2014. (Outra) .
48. Conferenciista no(a) SEMANA CLIENTE PROFISSIONAL - COMENT, 2014. (Oficina) PLANEJAMENTO FINANCEIRO.
49. SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS NO ESPORTE: da Genômica à Prescrição Clínica, 2010. (Outra) .
50. Apresentação (Outras Formas) no(a) 5 SIMPÓSIO GAÚCHO DE NUTRIÇÃO - SIGAN, 2009. (Simpósio) Participação na organização do evento.
51. ANÁLISE NUTRICIONAL E FUNCIONAL DO SANGUE: Aplicações na Clínica e Estética, 2009. (Outra) .
52. CAPTAÇÃO DE CLIENTES EM CONSULTÓRIO E MARKETING PESSOAL, 2009. (Outra) .
53. FORMAÇÃO E QUALIFICAÇÃO DE PROPAGANDISTAS "DECOLANDO DE PORTA-AVIÕES" PARA O SEGMENTO "ALIMENTOS FUNCIONAIS", 2009. (Outra) .
54. Apresentação Oral no(a) 11º ENCONTRO DE MANIPULADORES DE ALIMENTOS, 2008. (Encontro) Benefícios da Soja.
55. XVI CONGRESSO BRASILEIRO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2008. (Congresso) .
56. XXI JORNADA DE NUTRIÇÃO, 2008. (Simpósio) .
57. II JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMAGEM, NUTRIÇÃO E FISIOTERAPIA e I FÓRUM PRÓ-SAÚDE/PUCRS, 2007. (Simpósio) .
58. Apresentação de Poster / Paineis no(a) IX ENCONTRO DE NUTRIÇÃO DO HSL, IV ENCONTRO DE NUTRIÇÃO DA FAENFI e I ENCONTRO DE TÉCNICOS DE NUTRIÇÃO DO HSL, 2007. (Simpósio) PROPOSTA DA IMPLANTAÇÃO DO PROGRAMA CINCO AO DIA.
59. NUTRIÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA, 2007. (Outra) .
60. II SIMPÓSIO DE TERAPIA NUTRICIONAL, 2006. (Simpósio) .
61. V JORNADA DE TERAPIA NUTRICIONAL E II JORNADA DE NUTROLOGIA, 2006. (Outra) .
62. Apresentação de Poster / Paineis no(a) V JORNADA DE TERAPIA NUTRICIONAL E II JORNADA DE NUTROLOGIA, 2006. (Outra) NOVA PIRÂMIDE ALIMENTAR.
63. XIX JORNADA DE NUTRIÇÃO, 2006. (Simpósio) .
64. Apresentação de Poster / Paineis no(a) I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMAGEM, NUTRIÇÃO E FISIOTERAPIA: A INTEGRALIDADE NO CUIDADO À SAÚDE, 2005. (Outra) PERFIL NUTRICIONAL DE CRIANÇAS DE 3 A 7 ANOS DE UMA CRECHE MUNICIPAL DE PORTO ALEGRE.
65. I JORNADA CIENTÍFICA DE ENFERMAGEM, NUTRIÇÃO E FISIOTERAPIA: A INTEGRALIDADE NO CUIDADO À SAÚDE, 2005. (Outra) .
66. NUTRIÇÃO ESPORTIVA NA PRÁTICA CLÍNICA, 2005. (Encontro) .
67. VII ENCONTRO DE NUTRIÇÃO DO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS - II ENCONTRO DA FAENFI - PUCRS, 2005. (Encontro) .
68. I ENCONTRO DE NUTRIÇÃO DA FAENFI, III SEMANA ACADÊMICA DO CURSO DE NUTRIÇÃO E VI ENCONTRO DE NUTRIÇÃO DO HSL, 2004. (Encontro) .
69. III SIMPÓSIO DE NUTRIÇÃO EM CARDIOLOGIA, 2004. (Simpósio) .
70. SEMANA DA ALIMENTAÇÃO, 2004. (Seminário) .
71. SEMANA DA ALIMENTAÇÃO, 2003. (Simpósio) .

Organização de evento

1. SCHMIDT, Natália Perin; BONETTI, Rochele; SCHMIDT, Leticia; FANGUEIRO, Fabiana. IV Jornada de Nutrição FADERGS, 2022. (Outro, Organização de evento)
Referências adicionais: Brasil/Corsico. Meio de divulgação: Vários

Bancas

Bancas

Participação em banca de trabalhos de conclusão

Graduação

1. SCHMIDT, Natália Perin. Participação em banca de CAROLINE DA GRAÇA VALENTINI. **COMPARAÇÃO DOS MÉTODOS DE INTRODUÇÃO ALIMENTAR TRADICIONAL (AT) E BABY-LED WEANING (BLW) EM LACTENTES E SUA RELAÇÃO COM ENGASGOS**, 2020. (Enfermagem) Faculdade de Desenvolvimento do Rio Grande do Sul.
Referências adicionais: Brasil/Português.
2. SCHMIDT, Natália Perin. Participação em banca de ANDRESSA DE OLIVEIRA DOS SANTOS. **OS EFEITOS DOS PSICOBIÓTICOS SOBRE OS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO**, 2020. (Nutrição) Faculdade de Desenvolvimento do Rio Grande do Sul.
Referências adicionais: Brasil/Português.

Totais de produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódico	5
Apresentações de trabalhos (Conferência ou palestra)	1
Apresentações de trabalhos (Congresso)	3
Apresentações de trabalhos (Seminário)	3
Apresentações de trabalhos (Simpósio)	7
Apresentações de trabalhos (Outra)	2
Outras produções bibliográficas	2

Produção técnica

Trabalhos técnicos (assessoria)	2
Trabalhos técnicos (serviços na área da saúde)	4
Curso de curta duração ministrado (outro)	1

Orientações

Orientação concluída (trabalho de conclusão de curso de graduação)	2
--	---

Eventos

Participações em eventos (congresso)	11
Participações em eventos (seminário)	7
Participações em eventos (simpósio)	19
Participações em eventos (oficina)	3
Participações em eventos (encontro)	11
Participações em eventos (outra)	19
Organização de evento (outro)	1
Participação em banca de trabalhos de conclusão (graduação)	2

Outras informações relevantes

- 1 - Aprovada na primeira fase da Residência Multiprofissional PREMUS/PUCRS edição 2007
- Conselheiro da edição de junho de 2009 do Jornal "O Aminoácido" - AGAN
- Menção Honrosa ao trabalho inscrito na modalidade PRÁTICAS INSTITUCIONAIS INOVADORAS sendo destaque na categoria Apresentação Oral entre os trabalhos científicos apresentados no II Congresso Brasileiro das Ligas de Transplante realizado no ano de 2020.

Página gerada pelo sistema Currículo Lattes em 03/08/2024 às 20:24:44.