



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

DEBORAH HIKARI MORIMOTO OTA

**OBESIDADE PATERNA INDUZIDA POR SUPERNUTRIÇÃO
LACTACIONAL E EFEITOS NO EIXO HIPOFISÁRIO-
ADRENAL DA PROLE**



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

**OBESIDADE PATERNA INDUZIDA POR SUPERNUTRIÇÃO
LACTACIONAL E EFEITOS NO EIXO HIPOFISÁRIO-
ADRENAL DA PROLE**

Orientador: Prof. Dr. Ernane Torres Uchôa

Discente: Deborah Hikari Morimoto Ota

Londrina

2026

DEBORAH HIKARI MORIMOTO OTA

**OBESIDADE PATERNA INDUZIDA POR SUPERNUTRIÇÃO
LACTACIONAL E EFEITOS NO EIXO HIPOFISÁRIO-
ADRENAL DA PROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Ernane Torres Uchôa

Londrina
2026

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

O87o Ota, Deborah Hikari Morimoto.
OBESIDADE PATERNA INDUZIDA POR SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL E EFEITOS NO EIXO HIPOFISÁRIO- ADRENAL DA PROLE / Deborah Hikari Morimoto Ota. - Londrina, 2026.
49 f.

Orientador: Ernane Torres Uchoa.
Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, 2026.
Inclui bibliografia.

1. Obesidade precoce - Tese. 2. prole - Tese. 3. eixo hipófise-adrenal - Tese. 4. DOHaD - Tese. I. Uchoa, Ernane Torres. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. III. Título.

CDU 612

DEBORAH HIKARI MORIMOTO OTA

OBESIDADE PATERNA INDUZIDA POR SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL E EFEITOS NO EIXO HIPOFISÁRIO-ADRENAL DA PROLE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Ernane Torres Uchôa (Presidente)
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Dra. Gislaine G. P. Gomes (Titular)
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Dr. Rodrigo Cesar Rorato (Titular)
Universidade Federal de São Paulo –
UNIFESP

Dra. Cristiane M. Leite (Suplente)
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Dra. Sílvia G. R. Leitão (Suplente)
Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL

Londrina, 15 de abril de 2026.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha família que me deu todo apoio e foi rede de apoio para Mei, sem eles não conseguiria iniciar e finalizar o mestrado, compreenderam com meus momentos de estresse e ausência. A compreensão da Mei, que entendeu à sua forma a necessidade de a mamãe estudar e lidou a à sua maneira com a minha ausência. Também aos meus amigos que me apoiaram e acreditaram em mim nesse processo, compreenderam a ausência e afastamento temporário.

Ao meu orientador, professor Ernane Uchôa, por toda dedicação e auxílio ao longo desses anos para ingressar e concluir o mestrado. Aos meus colegas de laboratório e do PGCIF que me ajudaram e apoiaram em todos os momentos do mestrado. Agradeço em especial a Polyana K. Shishido e ao Fabiano T. Tsutsui, que foram meu braço direito e esquerdo durante a minha jornada, me ajudaram e ensinaram em diversos momentos, da teoria à prática.

Aos meus professores, que sempre me ensinaram e fizeram parte do meu crescimento acadêmico e profissional. Ao professor Ricardo Almeida, quem me acolheu como IC Júnior em 2013 e desse momento que surgiu o interesse pela bancada de laboratório e ciência. Não posso deixar de agradecer meus pacientes, que também fazem parte deste momento, por serem compreensivos quando tive que mudar agenda e rotina, me apoiarem.

Por fim, a Deborah de 15 anos que decidiu fazer mestrado está muito feliz com esta etapa concluída, com orgulho da Deborah de 28 anos, ainda mais por todas as dificuldades que foi para concluir esta etapa.

OTA, Deborah Hikari Morimoto. **Obesidade paterna induzida por supernutrição lactacional e efeitos no eixo hipofisário-adrenal da prole.** Trabalho de Dissertação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2026.

RESUMO

A crescente prevalência da obesidade e suas consequências intergeracionais e transgeracionais destacam a importância da saúde metabólica dos pais nos impactos a longo prazo em suas proles. Embora as influências maternas sejam bem estabelecidas, a obesidade paterna vem se mostrando ser um fator significativo na programação metabólica de seus descendentes. A supernutrição lactacional induzida pela redução do tamanho da ninhada é um modelo validado que promove obesidade precoce persistente e disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em roedores. Dessa forma, este estudo investigou o impacto da obesidade paterna induzida pela supernutrição lactacional na regulação do eixo hipofisário-adrenal na sua prole masculina e feminina. Para isso, ratos submetidos à redução do tamanho da ninhada (3 filhotes, 2 machos e 1 fêmea) compuseram pais com obesidade por supernutrição lactacional, e ratos de ninhadas de tamanho normal (10 filhotes, 5 machos e 5 fêmeas) compuseram os pais controles. Suas proles foram avaliadas na idade pré-púbere, no dia pós-natal (DPN) 30 para fêmeas e 32 para machos, e na idade adulta, no DPN 90, quanto às concentrações plasmáticas de corticosterona, histomorfometria da glândula adrenal e expressão hipofisária do RNAm de proopiomelanocortina (POMC), receptores de glicocorticoides (GR) e receptores de mineralocorticoides (MR), com análise de respostas específicas ao sexo. Os resultados revelaram atrofia da zona fasciculada em filhotes machos pré-púberes de pais com obesidade lactacional. Em contraste, as filhas adultas de pais com obesidade lactacional apresentaram aumento do peso da adrenal, da zona glomerulosa e da medula adrenal, acompanhada de redução das concentrações plasmáticas de corticosterona. Esses achados indicam que a obesidade lactacional paterna induz uma remodelação persistente da estrutura adrenal e da função do eixo hipofisário-adrenal na prole feminina. Assim, o estado metabólico paterno pode ser considerado um fator crítico na programação neuroendócrina transgeracional, sendo tal resposta específica ao sexo.

Palavras-chave: *obesidade precoce; prole; eixo hipófise-adrenal; DOHaD;*

OTA, Deborah Hikari Morimoto. **Paternal obesity induced by lactational overnutrition affects the pituitary-adrenal axis of offspring.** Trabalho de Dissertação do Curso de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2026.

ABSTRACT

The increasing prevalence of obesity and its intergenerational and transgenerational consequences highlight the importance of parental metabolic health in shaping long-term outcomes in offspring. While maternal influences are well established, paternal obesity has emerged as a significant factor in the metabolic programming of descendants. Neonatal overfeeding induced by litter size reduction is a validated model that promotes persistent early-onset obesity and dysfunction of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in rodents. Accordingly, this study investigated the impact of paternal obesity induced by neonatal overfeeding on HPA axis regulation in male and female offspring. Male rats subjected to litter size reduction (3 pups per litter, 2 males and 1 female) were used as fathers with obesity induced by lactational overnutrition, whereas rats from normal-sized litters (10 pups per litter, 5 males and 5 females) served as control fathers. Their offspring were evaluated at the prepubertal stage—postnatal day (PND) 30 for females and PND 32 for males—and in adulthood (PND 90) for plasma corticosterone concentrations, adrenal gland histology, and pituitary mRNA expression of proopiomelanocortin (POMC), glucocorticoid receptors (GR), and mineralocorticoid receptors (MR), with analysis of sex-specific responses. The results revealed atrophy of the zona fasciculata in prepubertal male offspring of fathers with lactational obesity. In contrast, adult female offspring of fathers with lactational obesity exhibited enlargement of gland pituitary, the zona glomerulosa and adrenal medulla, along with reduced plasma corticosterone concentrations. These findings indicate that paternal lactational obesity induces persistent remodeling of adrenal structure and pituitary–adrenal axis function, particularly in female offspring. Thus, paternal metabolic status should be considered a critical factor in the transgenerational neuroendocrine programming in a sex-specific manner.

Key-words: *early obesity; offspring; axis pituitary-adrenal; DOHaD;*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Efeito do tamanho da ninhada.....	15
Figura 2: Regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	16
Figura 3: Peso corporal e ingestão alimentar.....	19
Figura 4: Obtenção de animais.....	22
Figura 5: Delineamento experimental do Protocolo 1.....	23
Figura 6: Delineamento experimental do Protocolo 2.....	24
Figura 7: Análise da glândula adrenal das proles femininas e masculinas de animais pré-púberes oriundos de pai controle e pai com obesidade.....	28
Figura 8: Fotomicrografias representativas da glândula adrenal da prole feminina na pré-puberdade de pai controle e pai com obesidade.....	29
Figura 9: Fotomicrografias representativas da glândula adrenal da prole masculina na pré-puberdade de pai controle e pai com obesidade.....	29
Figura 10: Análise da glândula adrenal das proles feminina e masculina na vida adulta de pais controles e pais com obesidade.....	31
Figura 11: Fotomicrografias representativas da glândula adrenal da prole feminina na vida adulta de pai controle e pai com obesidade.....	32
Figura 12: Fotomicrografias representativas da glândula adrenal da prole masculina na vida adulta de pai controle e pai com obesidade.....	32
Figura 13: Expressão relativa de RNAm de Proopiomelanocortina (POMC), receptor de glicocorticóide (GR) e receptor de mineralocorticóide (MR) na hipófise das proles feminina e masculina na pré-puberdade de pais controles e pais com obesidade.....	33
Figura 14: Expressão relativa de RNAm de Proopiomelanocortina (POMC), receptor de glicocorticóide (GR) e receptor de mineralocorticóide (MR) na hipófise das proles feminina e masculina na vida adulta de pais controles e pais com obesidade.....	34
Figura 15: Concentrações plasmáticas de corticosterona das proles feminina e masculina na pré-puberdade de pais controles e pais com obesidade.....	35
Figura 16: Concentrações plasmáticas de corticosterona das proles feminina e masculina na vida adulta de pais controles e pais com obesidade.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17-OH-Preg – 17 α -hidroxipregnenolona
17OHP – 17 α -hidroxiprogesterona
11 β -HSD2 – 11 beta hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2
ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico
C – Córtex da adrenal
CEUA – Comissão para o Uso de Animais Experimentais
CRH – Hormônio liberador de corticotrofina
DOHaD – *Developmental Origins of Health and Disease*
GR – Receptor de glicocorticoide
M – Medula da adrenal
MR – Receptor de mineralocorticoide
NL – *Normal Littler* – Ninhada Normal
POHaD – *Paternal Orgins of Health na Disease*
POMC – Proopiomelanocortina
SL – *Small Littler* – Ninhada reduzida
StAR – Proteína reguladora da esteroidogênese
UEL – Universidade Estadual de Londrina
ZF – Zona fasciculada
ZG – Zona glomerulosa
ZR – Zona reticular

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....	19
3. OBJETIVOS:.....	20
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	20
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
4.1 ANIMAIS.....	20
4.2 – PROTOCOLO EXPERIMENTAL 1 – EFEITOS DA OBESIDADE PATERNA INDUZIDA POR SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL NO EIXO HIPOFISÁRIO- ADRENAL NA PROLE PRÉ-PÚBERE.....	22
4.4 – EUTANÁSIA.....	23
4.5 – REMOÇÃO E HISTOLOGIA DAS ADRENAIS.....	24
4.6 – EXTRAÇÃO DE RNA E PCR EM TEMPO REAL DA HIPÓFISE.....	24
4.7 – DOSAGEM DE CORTICOSTERONA.....	25
4.8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
5. RESULTADOS.....	26
5.1 – EFEITOS DA OBESIDADE PATERNA INDUZIDA PELA SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL NAS GLÂNDULAS ADRENAIS DE SUAS PROLES NA PRÉ-PUBERDADE E VIDA ADULTA.....	26
5.2 – EFEITOS DA OBESIDADE PATERNA INDUZIDA PELA SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL NA EXPRESSÃO DE RNA ^m DE POMC, GR E MR NA HIPÓFISE DE DESCENDENTES PRÉ-PÚBERES E ADULTOS.....	31
5.3 – EFEITOS DA OBESIDADE PATERNA INDUZIDA PELA SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL NAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTICOSTERONA EM DESCENDENTES PRÉ-PÚBERES E ADULTOS...34	
6. DISCUSSÃO.....	35
7. CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve um aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade no Brasil. O diagnóstico de sobrepeso ou obesidade pode ser realizado por meio do cálculo de índice de massa corporal (IMC): peso (kg)/altura² (m²). O IMC é um marcador indireto de adiposidade e medidas, como circunferência da cintura, um método para auxiliar o diagnóstico de obesidade. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2025), o sobrepeso é uma condição caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo, enquanto a obesidade é caracterizada como uma doença crônica, resultante de interação de comportamentos alimentares, neurobiologia, genética e ambiente em que o sujeito está inserido. Em adultos, o sobrepeso é definido por IMC ≥ 25 kg/m², enquanto a obesidade corresponde a IMC ≥ 30 kg/m² (OMS, 2025). Para crianças e adolescentes de 5 a 19 anos, a classificação do IMC é realizada em função da idade, com base nas curvas de referência. Considera-se o sobrepeso quando o valor está acima de +1 desvio padrão e obesidade acima de +2 desvios padrão da mediana de referência. Já em crianças menores de 5 anos, utilizam-se medidas de peso para altura, sendo classificados como sobrepeso acima de +2 desvios padrão e como obesidade aqueles acima de +3 desvios padrão (OMS, 2025).

Segundo dados da Vigitel (2023), a proporção de adultos acima de 18 anos com obesidade, aumentou de 15,1% em 2010 para 22,4% em 2021. Em 2021, mais de 1 bilhão de pessoas no mundo viviam com obesidade, e essa estimativa aumenta anualmente (NCD-RisC, 2024). Em termos globais, conforme a World Obesity Federation (WOF, 2025), a estimativa de pessoas que estarão acima do peso em 2030 será de quase 3 bilhões.

O crescimento econômico no Brasil trouxe inúmeros benefícios, como a redução da mortalidade infantil e da desnutrição. Essa mudança econômica fez com que a população mudasse os hábitos e o estilo de vida, envolvendo alteração no comportamento social e alimentar, justificando a alteração antropométrica dos indivíduos (Carneiro *et al.*, 2011). Atualmente, mais pessoas morrem em decorrência do excesso do que da falta de alimentos, uma vez que o sobrepeso associado a este excesso pode acarretar diversos fatores de riscos metabólicos e cardiovasculares relacionados ao acúmulo de lipídeos ou à obesidade (Paula, 2020; Escalona, 2023). Além disso, o sobrepeso e a

obesidade são resultantes do desequilíbrio de ingestão e gasto calórico, e normalmente relacionada a causas multifatoriais (Paula, 2020; Escalona, 2023). Ademais, essas condições estão frequentemente associadas ao comprometimento da qualidade de vida do sujeito, em função de comorbidades que promove o agravamento da saúde e bem-estar, como doenças cardiovasculares, diabetes, distúrbios digestivos, doenças respiratórias crônicas, distúrbios neurológicos e câncer (Gonzáles-Munieza *et al.*, 2017; OMS, 2025).

O sobrepeso e a obesidade infantil são problemas de saúde pública a nível global de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2025). Antes considerado um problema em países de alta renda, atualmente a ascensão do sobrepeso e obesidade está ocorrendo em países de baixa e média renda. Estima-se que 35 milhões de crianças abaixo de 5 anos apresentavam sobrepeso em 2024 (OMS, 2025). A obesidade em crianças predispõe a obesidade durante toda infância e adolescência, além da obesidade infantil aumentar a probabilidade de obesidade na vida adulta, e consequentemente suas comorbidades, como diabetes e doenças cardiovasculares (WHO, 2025; Thomas-Eapen, 2021, Abdullah et al, 2011). Dessa forma, está bem estabelecido que quanto maior o período em que o sujeito apresenta obesidade, mais graves são seus riscos cardiometabólicos, podendo haver variação entre os sexos (Abdullah et al, 2011).

Um fator predisponente e importante indicador precoce para o desenvolvimento da obesidade é o excesso de peso ou obesidade parental, uma vez que crianças que possuem um dos pais com obesidade apresentam maior probabilidade de tornarem-se adultos com obesidade (Carrière, 2003; AAP, 2016). Neste contexto, ao abordar a obesidade parental, o período de exposição da criança aos fatores relacionados aos pais se estende desde a concepção até o início da vida da criança, que representa uma janela crítica de desenvolvimento, pois neste período o organismo é sensível ao ambiente, sendo passível de intervenções, que pode influenciar o risco e desenvolvimento da obesidade infantil.

As pesquisas costumam ter como alvo a obesidade materna e suas consequências na saúde na prole, porém há evidências crescentes de que há fatores de risco paternos pré-concepcionais que também podem influenciar a saúde e o desenvolvimento dos filhos (Laforest, 2021). Este conceito é

denominado Origens Paternas da Saúde e da Doença (POHaD), e está incluído no conceito denominado Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD). Essa abordagem sustenta que a exposição ambiental, nutricional e estressores precoces, repercutem na fase inicial da vida até a idade avançada, de maneira que possa afetar a saúde e as doenças ao longo da vida do indivíduo, bem como entre gerações (Penkler, 2018).

Na literatura, está bem estabelecido que a obesidade tem impacto negativo na fertilidade de qualquer um dos pais, e estudos mostram que há uma conexão na saúde paterna com a qualidade do espermatozoide, incluindo parâmetros como concentração, motilidade e morfologia, além de influenciar o tempo de concepção e a saúde do embrião (Spencer, 2013; Houfflyn et al., 2017). Nesse contexto, a qualidade do espermatozoide não se limita apenas ao sucesso da gravidez, mas também o desenvolvimento fetal, a saúde do indivíduo e suas futuras gerações, sendo estes últimos aspectos relacionados a possíveis alterações epigenéticas presentes dos espermatozoides em decorrências de insultos paternos no decorrer de sua vida, como a obesidade ou sobrepeso (Spencer, 2013; Houfflyn et al., 2017; Mayes et al, 2022; Xie, 2024).

Os estudos dos impactos da obesidade visam compreender o desenvolvimento dessa doença e elaborar tratamentos adequados. Nesse contexto, os modelos de experimentação animal têm sido amplamente utilizados em pesquisas que buscam elucidar os mecanismos e as consequências da obesidade. A alta ingesta de alimentos neonatal é um fator importante para o desenvolvimento da obesidade na vida adulta (Fiorotto, 1991). Em roedores, por exemplo, o excesso de alimentação no período inicial de desenvolvimento pós-natal possui correlação com a obesidade na fase adulta (Debarba, 2017; Pentinat, 2010). Assim, um dos modelos de experimentação animal utilizados para indução da obesidade é o de supernutrição lactacional, por meio da redução do tamanho da ninhada após o nascimento da prole (Pentinat, 2010).

Uma ninhada controle, denominada de ninhada normal (NL), possui de 8 a 12 filhotes, enquanto a ninhada reduzida (SL) permanece com apenas 3 ou 4 animais (Spencer, 2013). A programação neonatal induzida pela redução do tamanho da ninhada proporciona diminuição de competição pelo aleitamento, como consequência, os filhotes podem consumir mais leite, em que resulta em um maior teor de lipídeos e conteúdo energético (Figura 1).

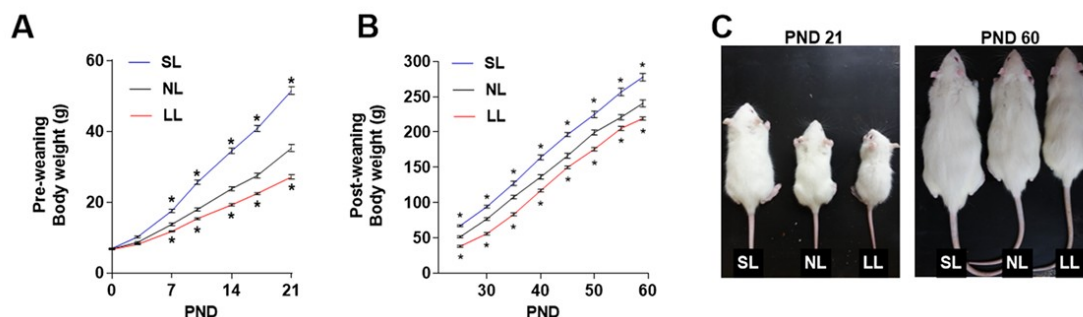


Figura 1: Efeito do tamanho da ninhada no peso corporal ratos Wistar machos criados em ninhadas pequenas (SL), normais (NL) e grandes (LL). Curva de peso corporal (g) durante os períodos pré-desmame (A) e pós-desmame (B). D. Ganho de peso corporal (g). (C) Imagem representativa de um animal de cada ninhada nos dias pós-natais 21 e 60. Fonte: Wunderlich et al., 2023.

Desta maneira, como o crescimento do filhote ocorre de acordo com a quantidade de leite disponível, este procedimento resulta em obesidade precoce que perdura até a vida adulta. Esse processo é acompanhado de alterações neuroendócrinas, como o aumento na concentração de glicocorticoides circulantes (Fiorotto, 1991; Spencer, 2013; Debarba, 2017; Salari, 2018).

Nesse contexto, uma das alterações neuroendócrinas observadas em humanos com obesidade e em ratos adultos com obesidade é o aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), levando a uma desregulação do mesmo (Souza et al., 2022; Boullu-Ciocca, 2005).

O eixo HHA tem como função regular o mecanismo homeostático e pode ser ativado em estímulos estressores (internos ou externos). A partir do estímulo estressor, inicia-se a cascata do eixo HHA através do núcleo paraventricular (PVN), localizado no hipotálamo, por meio da liberação do hormônio de corticotrofina (CRH) (Herman, 1996; Jessop et al, 2001; Liu et al., 2024; Aires, 2018; Laryea et al., 2015).

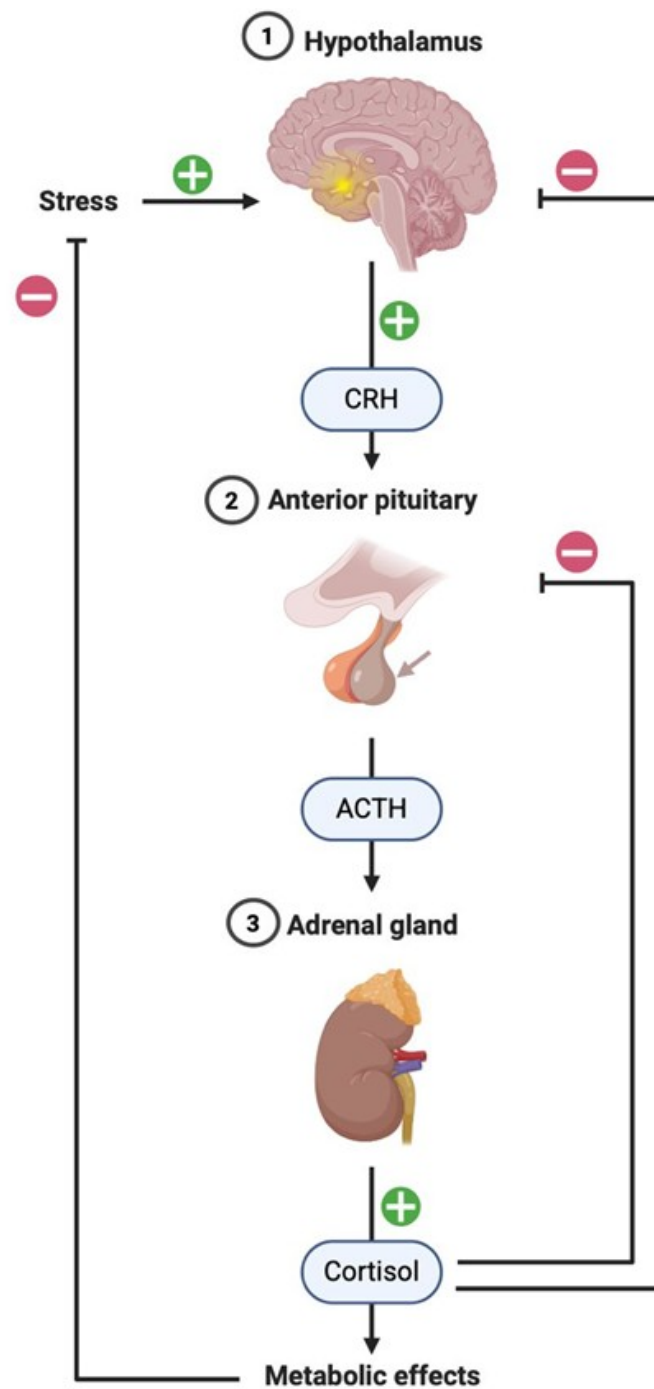


Figura 2: Regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Fonte: Biorender, 2026.

O CRH atua nos corticotrofos, na adeno-hipófise, e estimula a transcrição do gene da proopiomelanocortina (POMC). A POMC constitui uma proteína precursora de diversos peptídeos, e expressa em diversos tecidos, incluindo o hormônio adrenocorticotrofo (ACTH), hormônios melanócito-estimulantes e B-endorfina (Aires, 2018). Nos corticotrofos, após a transcrição do gene da POMC ocorre a sua tradução e clivagem, promovendo a secreção do ACTH, o qual induz a síntese de hormônios esteroides pelas glândulas adrenais, como os

glicocorticoides, que desempenham papel na regulação de respostas fisiológicas (Aires, 2018) (Figura 2).

A glândula adrenal apresenta duas regiões, o córtex e a medula, que possuem origens embriológicas distintas. O córtex tem sua origem do mesoderma da crista urogenital, estrutura que também origina as gônadas, enquanto a medula se origina através das células cromafins, derivada da crista neural ectodérmica (Nicolaidis et al., 2023). As células que emergem na crista urogenital constituem o primórdio adrenal-gonadal, por essa razão, tanto o córtex da adrenal quanto as gônadas, apresentam capacidade de sintetizar esteroides e expressam o fator de transcrição esteroideogênico-1, essencial para o desenvolvimento da adrenal e esteroideogênese. O córtex possui uma divisão funcional em zonas, que secretam diferentes hormônios esteroidais, e reguladas por mecanismos específicos. A zona glomerulosa é responsável pela síntese de mineralocorticoides, como a aldosterona. A zona fasciculada secreta glicocorticoides, como o cortisol em humanos e corticosterona em ratos, ao passo que a zona reticular é responsável pela síntese de andrógenos. Já a medula da adrenal produz as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) (Aires, 2018; Herman, 1996).

O processo de síntese dos hormônios esteroides é denominado esteroideogênese, e o precursor comum para tal processo é o colesterol. O ACTH regula este processo ao estimular a hidrólise dos ésteres de colesterol, por exemplo, e possui ação trófica do córtex ao estimular a hipertrofia e hiperplasia do córtex (Aires, 2018). A esteroideogênese se inicia com o ACTH se ligando ao receptor de melanocortina 2 (MC2R) nas células do córtex da adrenal (Fridmanis et al., 2017). O transporte de colesterol para a mitocôndria ocorre por meio da proteína reguladora esteroideogênica (StAR). Como primeiro processo de síntese de hormônios esteroides, ocorre a clivagem da cadeia lateral (CYP11A1, P450_{scc}), convertendo o colesterol em pregnenolona (Turcu, 2015; Nussey, 2015). Em seguida, na região da zona fasciculada, a CYP17A1 catalisa a 17 α -hidroxilação da pregnenolona (17-OH-Preg) e da progesterona (17OHP), levando a produção de cortisol (Turcu, 2015; Nussey, 2015).

O cortisol é o principal glicocorticoide produzido pela adrenal em seres humanos, e a corticosterona em roedores, e desempenham papéis fundamentais

no organismo, como ação anti-inflamatória, imunossupressora e respostas homeostáticas (Chalew, 1995; Souza, 2022).

A secreção de glicocorticoides apresenta um ritmo circadiano. Ao longo de um período de 24 horas, observa-se a flutuação das concentrações de glicocorticoides circulantes, em seres humanos ocorre um pico no período da manhã (entre 06h e 08h da manhã), associado ao despertar, seguido pela redução da concentração ao decorrer do dia, atingindo baixas concentrações no período noturno. Vale ressaltar que no caso dos roedores, esse ciclo é invertido uma vez que estes animais desempenham suas atividades no período noturno (Aires, 2018, Rivers, 2019; Russell, 2019).

Os glicocorticoides atuam em receptores específicos, como os receptores de glicocorticoides (GR, *NR3C1*), de baixa afinidade, e em receptores de mineralocorticoides (MR, *NR3C2*), de alta afinidade aos glicocorticoides (Jessop, 2001; Herman, 2016, Laryea et al., 2015). Em condições basais, os glicocorticoides apresentam maior afinidade pelos MR, os quais são altamente ocupados pelos glicocorticoides mesmo em baixas concentração. Em situações de estresse ou no pico de secreção de glicocorticoides do ritmo circadiano, ocorre a ocupação dos GR, que possuem baixa afinidade a este hormônio (Russell, 2019). Além disso, os glicocorticoides modulam a atividade do eixo HHA, promovendo retroalimentação negativa, ligando-se a seus receptores, e consequentemente inibindo a expressão de CRH e POMC (Aires, 2018; Laryea et al., 2015; Liu et al., 2024; Jessop, 2001) (Figura 2).

Dados recentes do nosso grupo, Laboratório de Fisiologia Neuroendócrina e Metabolismo (LaFiNeM – UEL), evidenciaram que a obesidade paterna induzida por supernutrição lactacional promove alterações metabólicas e reprodutivas em suas proles de maneira sexo-dependente, reforçando que a saúde paterna, precoce e tardia, influenciam a saúde de sua prole (Shishido et al, 2026) (Figura 3).

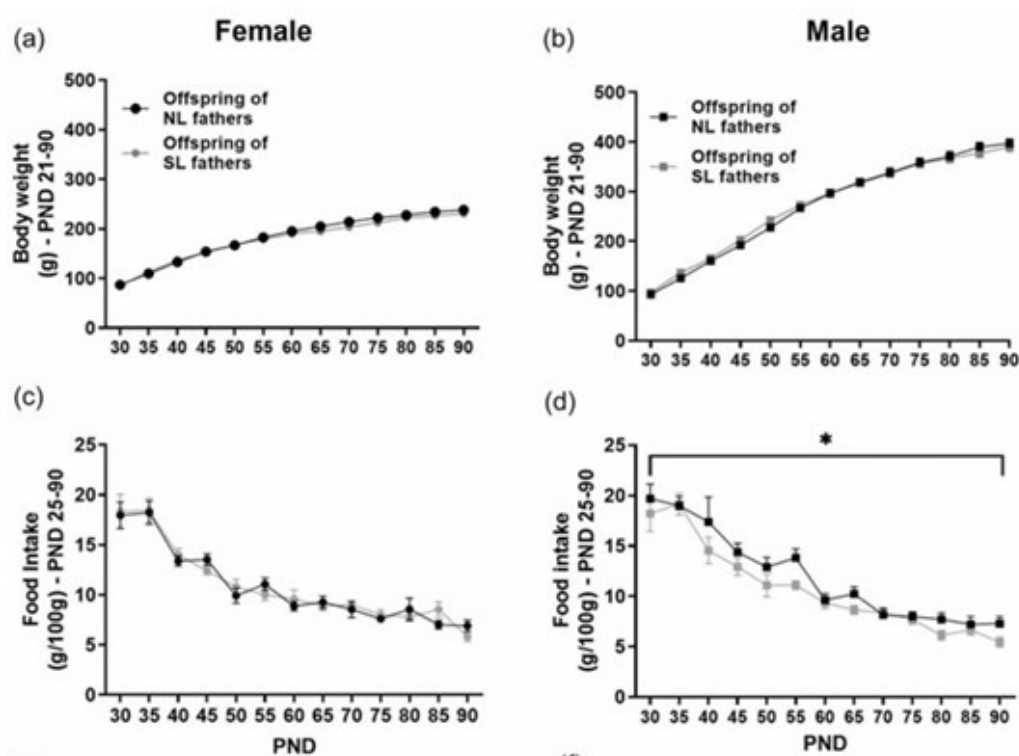


Figura 3: Peso corporal (g) do DPN 25–90 (a, b), ingestão alimentar (g/100 g de peso corporal) do PND 25–90 (c, d). Fonte: Shishido et al., 2026.

Nos mesmos animais avaliados no presente estudo, Shishido e colaboradores (2026) demonstraram que as proles de pais submetidos à supernutrição lactacional apresentaram o mesmo peso que os animais controles, e também apresentaram redução das concentrações plasmáticas de HDL na fase pré-púbere, além do aumento da glicemia nas fêmeas, indicando alterações metabólicas precoce. Já na fase adulta, os machos oriundos de pais com supernutrição lactacional apresentaram alterações metabólicas, como redução de triglicerídeos plasmáticos e índice TyG, e intolerância à glicose. Por outro lado, na vida adulta as fêmeas não exibiram alterações metabólicas na fase adulta, mas apresentaram disfunções reprodutivas, como atraso no início da puberdade, desregulação do ciclo estral, e maior concentração plasmática de estradiol.

2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

O papel paterno no desenvolvimento e na saúde da prole tem sido cada vez mais investigado. Além disso, a obesidade está associada a alterações metabólicas prejudiciais ao organismo e pode modificar a resposta fisiológica, mas não se sabe quais as repercussões da obesidade paterna em relação ao eixo hipófise-adrenal de suas proles.

Além disso, há evidências que demonstram a existência de dimorfismo sexual nas respostas metabólicas associadas à indução da obesidade em modelos animais, reforçando a importância da avaliação de ambos os sexos nos estudos relacionados à obesidade.

Assim, sabe-se que a redução do tamanho da ninhada induz a obesidade precoce até a vida adulta dos animais, os quais apresentam aumento da atividade do eixo hipofisário-adrenal, e que a obesidade paterna pode causar alterações metabólicas nas suas proles e de forma sexo-específicas. Desta forma, torna-se relevante a avaliação do eixo hipofisário-adrenal das proles de pais com obesidade por supernutrição lactacional.

A hipótese central é que a prole de ratos submetidos à supernutrição lactacional por meio da redução de ninhada apresente uma alteração na resposta hipofisária-adrenal em comparação à prole de ninhadas normais, como aumento da expressão POMC e concentrações plasmáticas de corticosterona mais altas, e alteração na expressão de GR e MR, comprometendo o mecanismo de retroalimentação negativa. Espera-se que os achados deste estudo contribuam para a compreensão da fisiopatologia da obesidade em relação ao eixo hipófise-adrenal, oferecendo subsídios para estratégias de manejo e intervenções voltadas à melhoria da qualidade de vida.

3. OBJETIVOS:

Investigar os efeitos da obesidade paterna induzida por supernutrição lactacional sobre a regulação do eixo hipófise–adrenal da prole, em machos e fêmeas.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Avaliar em machos e fêmeas de pais oriundos de supernutrição lactacional:

- As concentrações plasmáticas de corticosterona;
- Morfometria da glândula adrenal;
- A expressão de POMC, GR e MR na hipófise;
- As respostas entre machos e fêmeas para identificação de dimorfismo sexual;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Machos e fêmeas foram obtidos do Biotério Central da Universidade Estadual de Londrina. Após um período de aclimação de 5 dias, a lavagem vaginal foi realizada diariamente nas fêmeas e, se o proestro fosse observado, a fêmea era colocada com um macho para acasalamento ao final do dia. O dia do nascimento foi considerado o dia pós-natal (DPN) 0. A partir deste dia, o tamanho da ninhada foi ajustado em grupos de 3 filhotes, 2 machos e 1 fêmea (ninhada reduzida – NR), para induzir a supernutrição durante a lactação, ou 10 filhotes, 5 machos e 5 fêmeas (ninhada normal – NN), como grupo controle (Figura 4). Quinze ninhadas NN foram utilizadas para obter os pais do grupo controle e 14 ninhadas NR foram utilizadas para obter os pais com obesidade lactacional.

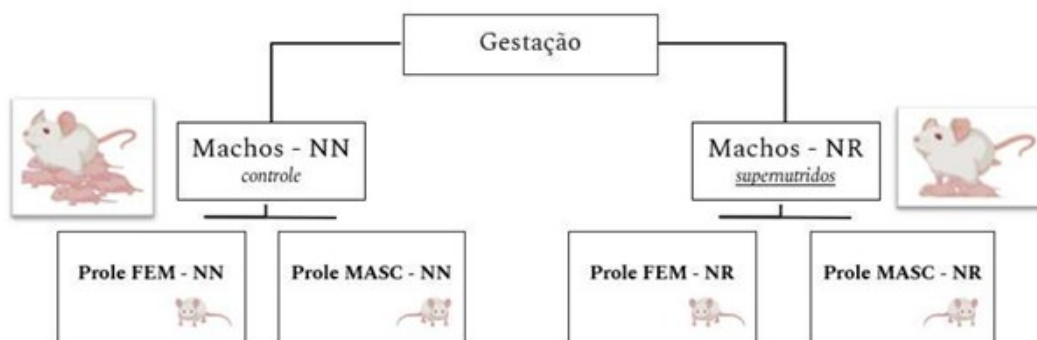


Figura 4: Obtenção de animais controle e de ninhada reduzida, e suas proles

No dia DPN 90, machos de ninhadas normais e machos de ninhadas reduzidas foram acasalados com fêmeas controle da mesma idade para obter a prole masculina e feminina. Após o nascimento, no DPN 4, a ninhada foi ajustada para 8 filhotes, 4 machos e 4 fêmeas. No DPN 21, esses animais foram desmamados e separados em 2 grupos: prole de pai de ninhada normal e prole do pai de ninhada reduzida, formando um total de 4 grupos: prole feminina de pai de ninhada normal (pai controle), prole masculina de pai de ninhada normal (pai controle), prole feminina de pai de ninhada reduzida (pai com obesidade lactacional), prole masculina de pai de ninhada reduzida (pai com obesidade lactacional) (Figura 4). Após o desmame, cada caixa continha quatro machos ou quatro fêmeas, separados por sexo e grupo. No DPN 25 as descendentes fêmeas, foram realizadas observações vaginais diárias foram iniciadas até a ocorrência da abertura vaginal, uma vez constatada a abertura vaginal, foi realizado o lavado diariamente até a ocorrência do primeiro estro. Para os descendentes machos, a partir do DPN 30, a instalação da puberdade foi determinada pela conferência e ocorrência da separação prepucial. A idade para a análise dos animais no período pré-púbere foi no DPN 30 para fêmeas e DPN 32 para machos. Na idade adulta, no DPN 90 para machos e no primeiro proestro a partir do DPN 90 para as fêmeas.

Os animais foram alojados no Biotério do Departamento de Ciências Fisiológicas, mantidos sob condições controladas de luz (ciclos de 12 horas de luz/escurecimento, luzes acesas às 06h e apagadas às 18h), temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) e livre acesso à água potável e ração balanceada para roedores (AIN-93, Nuvilab CR1, Nuvital®), exceto nos dias em que foram realizados experimentos

envolvendo privação de alimentos. Todos os procedimentos foram realizados no Departamento de Ciências Fisiológicas a partir das 14h.

Os princípios éticos na condução deste protocolo foram devidamente reconhecidos e aprovados pelo Comitê de Uso de Animais em Experimentação (CEUA nº 18310.2019.03, Ofício Circular CEUA nº 164/2019).

4.2 – PROTOCOLO EXPERIMENTAL 1 – EFEITOS DA OBESIDADE PATERNA INDUZIDA POR SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL NO EIXO HIPOFISÁRIO-ADRENAL NA PROLE PRÉ-PÚBERE

No DPN 30 para fêmeas e no DPN 32 para machos, a alimentação foi retirada às 08h, quando os animais foram pesados e o comprimento nasoanal foi medido. Às 14h, os animais foram submetidos à eutanásia por decapitação e o sangue foi coletado para análise da concentração plasmática de corticosterona. As glândulas adrenais direita e esquerda e a hipófise também foram removidas, e as adrenais foram pesadas (Figura 5).

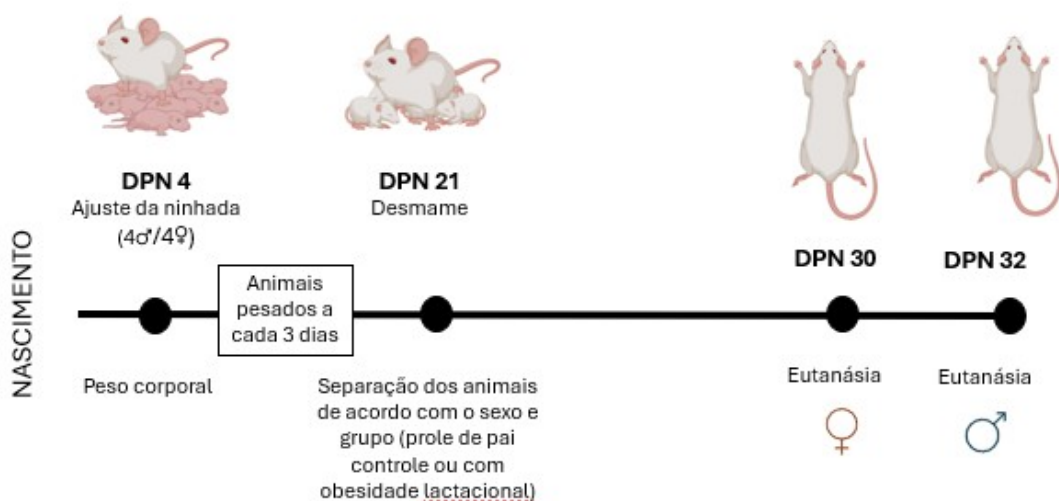


Figura 5: Delineamento experimental do Protocolo 1.

4.3 – PROTOCOLO EXPERIMENTAL 2 – EFEITOS DA OBESIDADE PATERNA INDUZIDA POR SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL NO EIXO HIPOFISÁRIO-ADRENAL NA PROLE ADULTA

No DPN 90 para a prole masculina e no primeiro proestro após o DPN 90 para a prole feminina, a ração foi retirada às 08h, momento em que os animais foram pesados e seu comprimento nasoanal medido. Após seis horas de restrição alimentar, às 14h, a eutanásia foi realizada por decapitação e o sangue foi coletado para análise da concentração plasmática de corticosterona. As glândulas adrenais direita e esquerda e a hipófise também foram removidas e as adrenais foram pesadas (Figura 6).

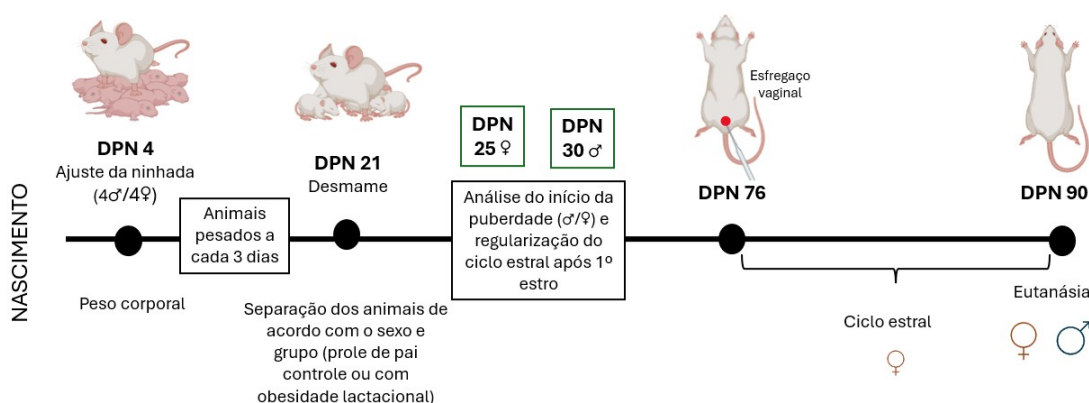


Figura 6: Delineamento experimental do Protocolo 2.

4.4 – EUTANÁSIA

Às 14h, os animais foram submetidos à eutanásia por decapitação por meio de uma guilhotina para roedores, o sangue foi coletado, e a hipófise e glândulas adrenal direita e esquerda foram removidas. O sangue foi coletado em tubos heparinizados, centrifugados a 14.000×g por 20 min a 4°C para obtenção do plasma e armazenado a -20°C para posterior análise da concentração plasmática de corticosterona.

4.5 – REMOÇÃO E HISTOLOGIA DAS ADRENAIS

Após a eutanásia, as glândulas adrenais foram removidas e pesadas, e os valores foram expressos em g/100 g de peso corporal. As glândulas foram fixadas em solução de Bouin (Jand Química, SP, Brasil), por 24 horas a 4 °C, e posteriormente mantida em álcool 70% a 4 °C até o processamento histológico.

Para as análises histomorfométricas do córtex e medula da adrenal, o protocolo experimental histológico utilizado foi conduzido conforme descrito por El-Haroun (2021), por meio de coloração com Hematoxilina e Eosina. A glândula adrenal foi seccionada ao meio no sentido equatorial, clareadas em xilol e incluídas em parafina a 62°C. Os cortes equatoriais da glândula adrenal foram obtidos em micrótomo (HistoCore AUTOCUT - Leica do Brasil Importação e Comércio Ltda), com espessura de 7 µm. Os cortes foram corados por hematoxilina e eosina, e posteriormente com auxílio de um sistema de imagem acoplado ao microscópio (Motic, Xiamen, China), com a objetiva 40x, foram realizadas as fotomicrografias. Foram analisadas 2 secções por animal e, utilizando o software Motic Image Plus 3.0®, foi feita as medidas de cada animal para as seguintes variáveis: espessura (µm) das zonas do córtex (C) da adrenal - zona glomerulosa (ZG), zona fasciculada (ZF), e zona reticulada (ZR), e medula (M) da adrenal e córtex adrenal (C).

4.6 – EXTRAÇÃO DE RNA E PCR EM TEMPO REAL DA HIPÓFISE

A hipófise foi coletada no momento da eutanásia e armazenada em microtubos contendo reagente de estabilização de RNA (Ambion, EUA) a -80 °C até a extração de RNA. O RNA total foi extraído de cada amostra utilizando o reagente TRIzol® (Invitrogen), de acordo com as instruções do fabricante. A concentração de RNA foi determinada utilizando um leitor de microplacas de detecção múltipla (Synergy HT, BioTek). Para a síntese de cDNA, foram utilizados 250 ng de RNA total com o kit de transcrição reversa de alta capacidade (Applied Biosystems, EUA). As reações de PCR em tempo real foram

realizadas em um volume final de 12 µL, contendo 4 µL de cDNA, utilizando reagentes TaqMan® (Applied Biosystems) e os seguintes ensaios: Rn00595020_m1 (POMC), Rn00561369_m1 (Nr3c1) e Rn00565562_m1 (Nr3c2). Cada amostra foi analisada em duplicata, e água foi utilizada como controle negativo. A beta-actina (Rn01412977_g1) foi utilizada como gene de referência (controle endógeno) em todas as amostras. A expressão gênica relativa foi quantificada utilizando o método $\Delta\Delta C_t$. Para cada amostra, o limiar de ciclo (C_t) foi determinado e normalizado em relação ao C_t médio do gene de referência ($\Delta C_t = C_t$ do gene alvo – C_t do gene de referência). As alterações na expressão do mRNA em relação ao grupo controle foram calculadas usando o método $2^{-\Delta\Delta C_t}$, onde $\Delta\Delta C_t$ representa a diferença entre o ΔC_t do grupo experimental e o do grupo calibrador.

4.7 – DOSAGEM DE CORTICOSTERONA

Para determinar a concentração plasmática de corticosterona foi utilizada a metodologia modificada de Guillemín et al. (1958) por fluorimetria, baseada na fluorescência em ácido sulfúrico. Para execução do método, utilizou-se a solução padrão de 1mg de corticosterona dissolvido em 10mL de álcool absoluto. Foi utilizado 200 µL de plasma de cada amostra de animal, com 6mL de diclorometano, com posterior agitação e aspiração da fase superior, possibilitando a partição e extração da corticosterona. Em seguida, 500 µL de NaOH 0,1 N foram adicionados à amostra para lavagem, seguido de agitação e aspiração da fase superior. Em seguida, foi adicionado 500 µL de água destilada e agitação novamente. Como branco, apenas 4mL de diclorometano foi utilizado. Na Segunda etapa do método, 5, 15, 25, 40, 50, 75, 150 e 300 µL de solução “working” (0,1 mL de solução padrão e etanol) foram adicionados aos tubos da solução padrão e 1mL de (H₂SO₄:etanol) foi acrescentado a todos os tubos para uma segunda extração, seguido por agitação, em repouso por 20 minutos. A leitura foi realizada pelo fluorímetro, com excitação de 47nm, emissão de 520nm e sensibilidade de 11. Os valores da concentração plasmática de corticosterona obtidos foram expressos em µg/dL.

4.8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para os resultados, foram realizados testes de normalidade e homogeneidade. Os dados paramétricos foram analisados pelo teste-t Student, expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EMP), e os resultados foram apresentados como t (df) = valor t , valor p . Os dados não paramétricos foram analisados pelo teste de Mann-Whitney, expressos como mediana e intervalo entre 1º e 3º interquartis, e os resultados foram apresentados como valor U e valor p . As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 – EFEITOS DA OBESIDADE PATERNA INDUZIDA PELA SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL NAS GLÂNDULAS ADRENAIS DE SUAS PROLES NA PRÉ-PUBERDADE E VIDA ADULTA

Em fêmeas pré-púberes, não foram observadas diferenças no peso das glândulas adrenais entre os grupos (Figura 7. A). A análise histomorfométrica também não mostrou diferenças na espessura das zonas do córtex ou da medula adrenal de fêmeas pré-púberes (Figura 7. C, E, G e I; Figura 8. A e B). O peso das glândulas adrenais não diferiu entre as proles masculinas na pré-puberdade (Figura 7. B). Da mesma forma, a análise histomorfométrica da glândula adrenal não revelou diferenças na espessura da zona glomerulosa, da zona reticular e da medula adrenal nas proles masculinas na pré-puberdade (Figura 7. D, H e J). Entretanto, a prole masculina pré-púbere de pais SL apresentou uma redução no tamanho da zona fasciculada [$t(12) = 3,098$, $p = 0,0092$] em comparação à prole masculina pré-púbere de pais NL (Figura 7. F; Figura 9. A e B).

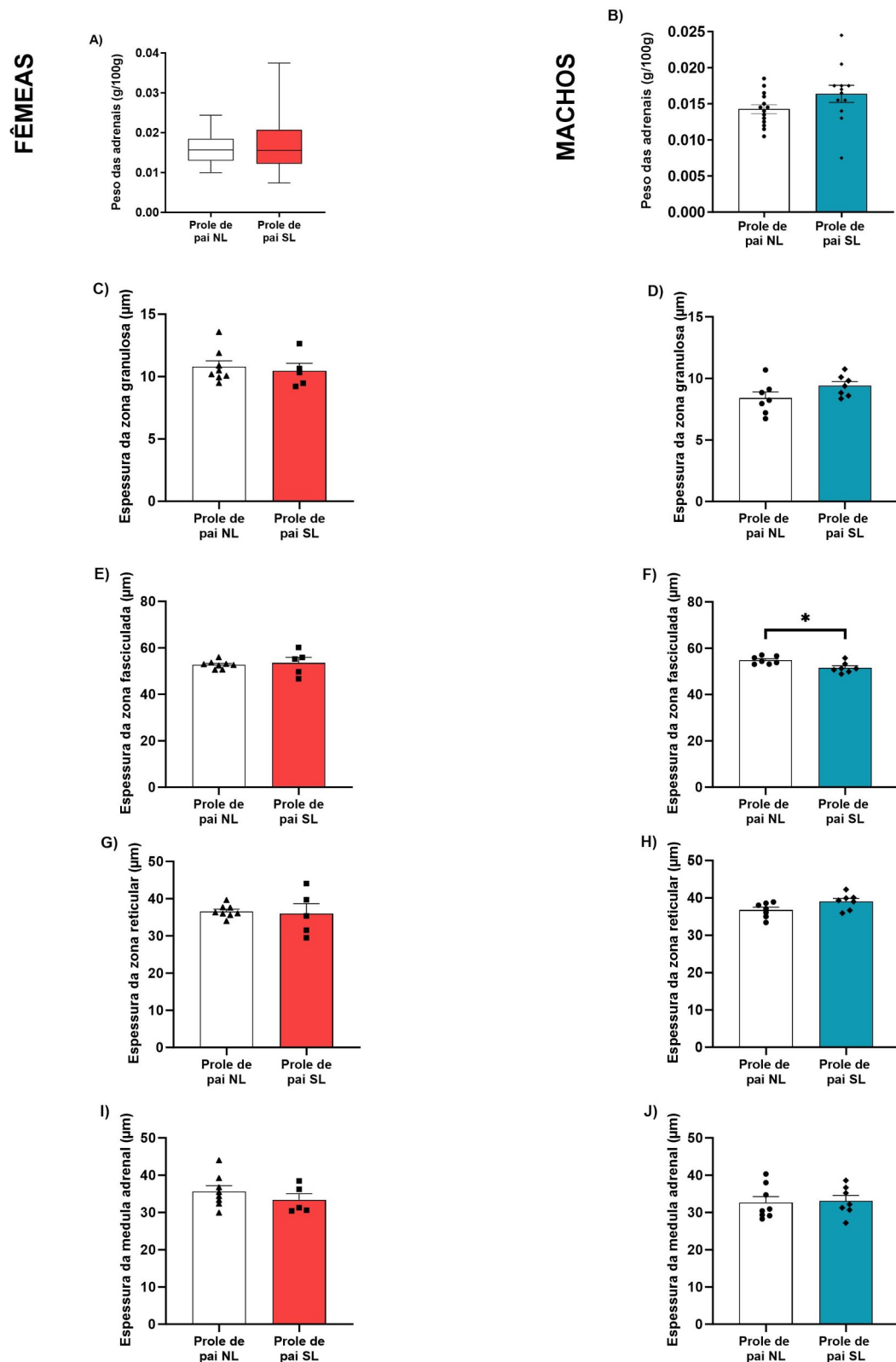


Figura 7: Análise da glândula adrenal das proles feminina (A, C, E, G e I) e masculina (B, D, F, H, J) na pré-puberdade de pais controles (NL) e pais com obesidade lactacional (SL). A) Peso da glândula adrenal das fêmeas (g/100g). B) Peso da glândula adrenal dos machos (g/100g). C) Espessura da zona glomerulosa das fêmeas (μm). D) Espessura da zona glomerulosa dos machos (μm). E) Espessura da zona fasciculada das fêmeas (μm). F) Espessura da zona fasciculada dos machos (μm). G) Espessura da zona reticular das fêmeas (μm). H) Espessura da zona reticular dos machos (μm). I) Espessura da medula adrenal das fêmeas (μm). J) Espessura da medula adrenal dos machos (μm). Os diagramas de caixa mostram a mediana e intervalo entre 1º e 3º interquartis para dados não paramétricos, e os gráficos de barras mostram a média $\pm$ EPM para dados paramétricos. $p < 0,05$.

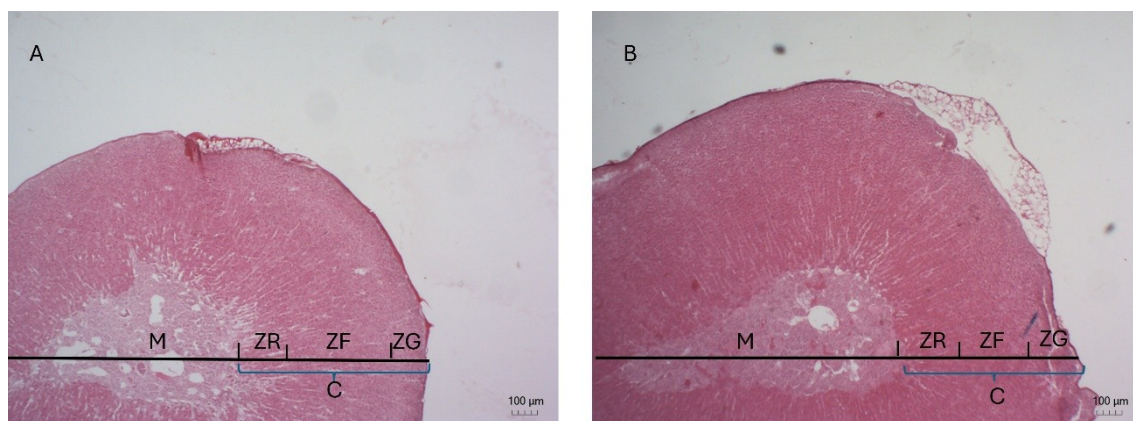


Figura 8: Fotomicrografias representativas da glândula adrenal da prole feminina na pré-puberdade de pai controle (A) e pai com obesidade lactacional (B). M = Medula adrenal; ZR = Zona Reticular; ZF = Zona Fasciculada; ZG = Zona Glomerulosa; C = Córtex.

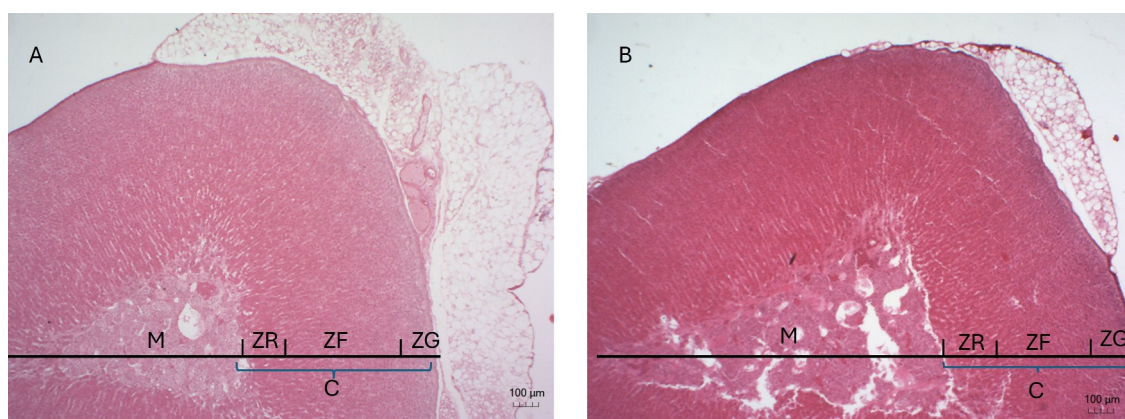


Figura 9: Fotomicrografias representativas da glândula adrenal da prole masculina na pré-puberdade de pai controle (A) e pai com obesidade lactacional (B). M = Medula adrenal; ZR = Zona Reticular; ZF = Zona Fasciculada; ZG = Zona Glomerulosa; C = Córtex.

A prole feminina adulta de pais SL apresentou aumento no peso da glândula adrenal [$U = 22,5$, $p = 0,0009$] em comparação com a prole feminina adulta de pais NL (Figura 10. A). A avaliação histológica demonstrou um aumento no diâmetro da zona glomerulosa da prole feminina adulta de pais SL [$t(14) = 2,677$, $p = 0,0180$], enquanto nenhuma diferença significativa foi observada na zona fasciculada ou na zona reticular em comparação as descendentes fêmeas de pais NL (Figura 10. C e E). Em descendentes fêmeas adultas de pais SL também foi observado um aumento no tamanho da medula adrenal [$t(13) = 2,834$, $p = 0,0141$] em comparação às descendentes fêmeas adultas de pais NL (Figura 11. A e B; Figura 10. G). Em contraste, não houve diferenças no peso da

glândula adrenal e nas espessuras do córtex ou da medula adrenal nos descendentes machos adultos (Figura 12. A e B; Figura 10. B, D, F, H e J).

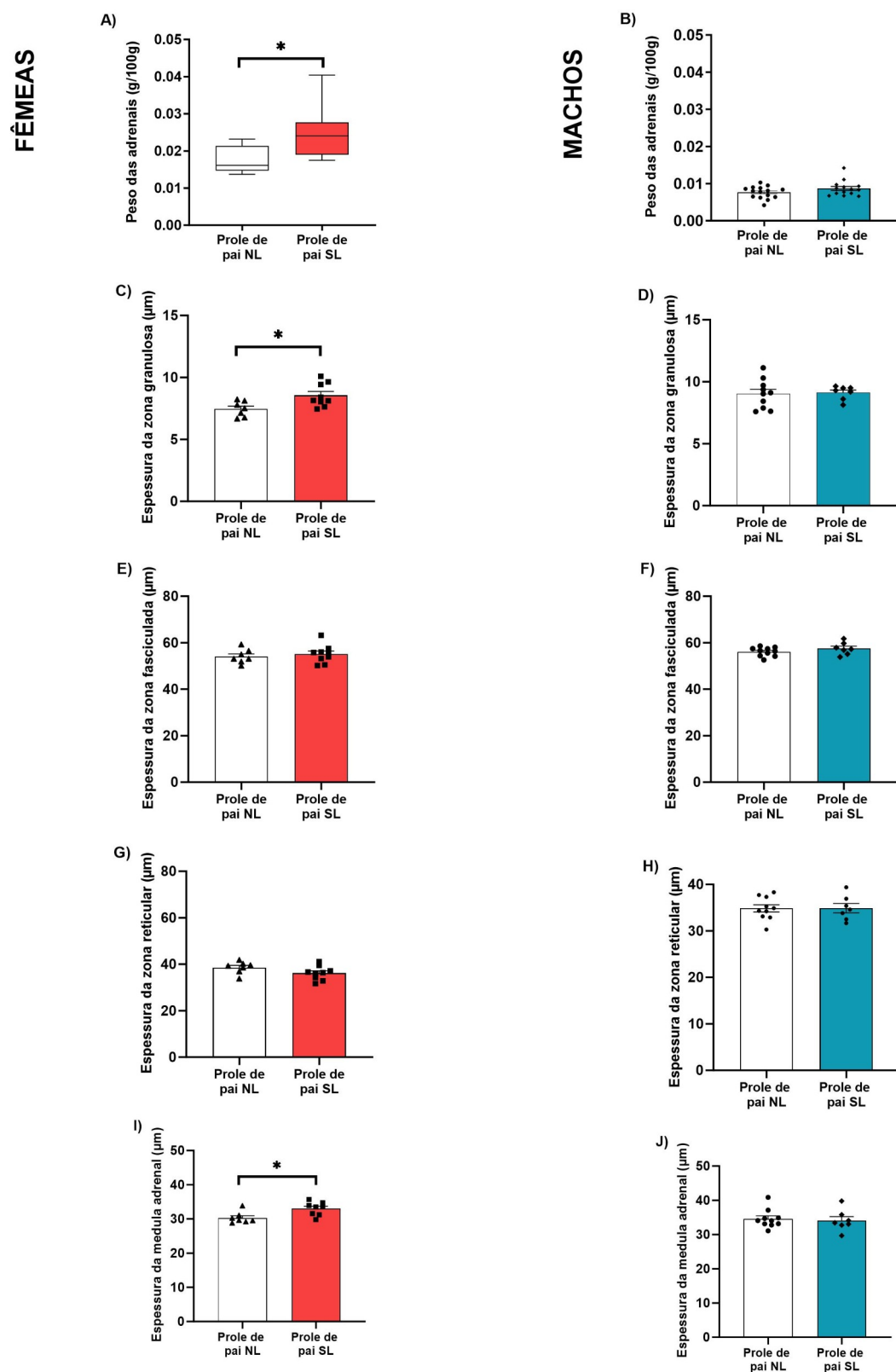


Figura 10: Análise da glândula adrenal das proles feminina (A, C, E, G, I) e masculina (B, D, F, H, J) na vida adulta de pais controles (NL) e pais com obesidade lactacional (SL). A) Peso da glândula adrenal em fêmeas (g/100g). B) Peso da glândula adrenal em machos (g/100g). C) Espessura da zona glomerulosa em fêmeas (µm). D) Espessura da zona glomerulosa em machos (µm). E) Espessura da zona fasciculada em fêmeas (µm). F) Espessura da zona fasciculada em machos (µm). G) Espessura da zona reticular em fêmeas (µm). H) Espessura da zona reticular em machos (µm). I) Espessura da medula adrenal em fêmeas (µm). J) Espessura da medula adrenal em machos (µm). Os diagramas de caixa mostram a mediana e intervalo entre 1º e 3º interquartis para dados não paramétricos, e os gráficos de barras mostram a média ± EPM para dados paramétricos. $P < 0,05$.

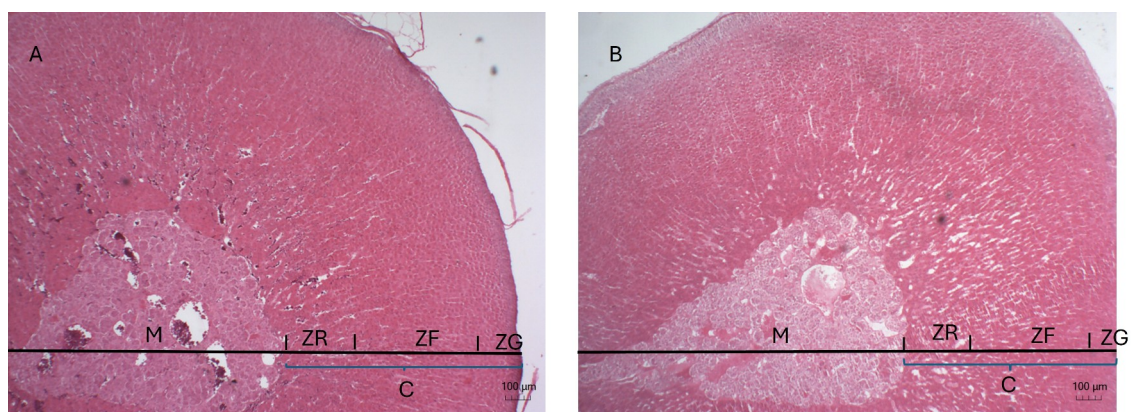


Figura 11: Fotomicrografias representativas da glândula adrenal da prole feminina na vida adulta de pai controle (A) e pai com obesidade lactacional (B). M = Medula adrenal; ZR = Zona Reticular; ZF = Zona Fasciculada; ZG = Zona Glomerulosa; C = Córtex.

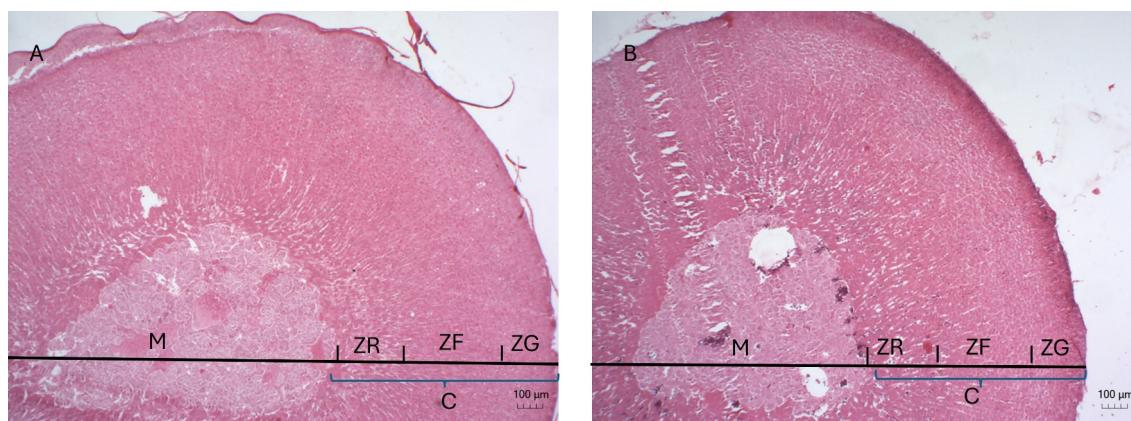


Figura 12: Fotomicrografias representativas da glândula adrenal da prole masculina na vida adulta de pai controle (A) e pai com obesidade lactacional (B). M = Medula adrenal; ZR = Zona Reticular; ZF = Zona Fasciculada; ZG = Zona Glomerulosa; C = Córtex.

5.2 – EFEITOS DA OBESIDADE PATERNA INDUZIDA PELA SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL NA EXPRESSÃO DE RNAm DE POMC, GR E MR NA HIPÓFISE DE DESCENDENTES PRÉ-PÚBERES E ADULTOS

A expressão relativa de RNAm de POMC, GR e MR na hipófise não apresentou diferenças entre as proles de pais controles e de pais com obesidade lactacional, tanto na pré-puberdade (Figura 13) quanto na vida adulta (Figura 14), em ambos os sexos.

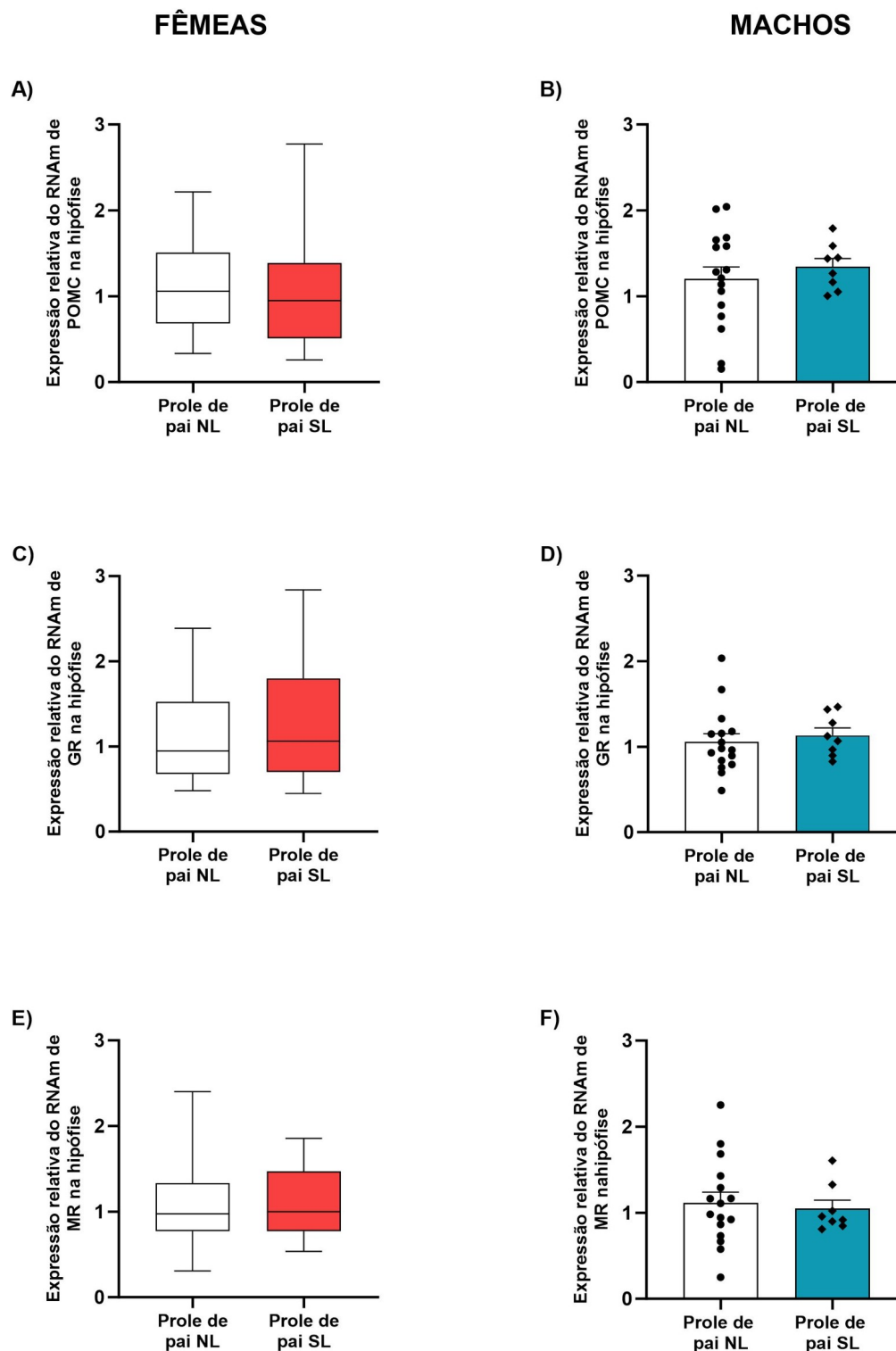


Figura 13: Expressão relativa de RNAm de Proopiomelanocortina (POMC), receptor de glicocorticoide (GR) e receptor de mineralocorticoide (MR) na hipófise das proles feminina (A, C, E) e masculina (B, D, F) na pré-puberdade de pais controles (NL) e pais com obesidade lactacional (SL). Os diagramas de caixa mostram a mediana e intervalo entre 1º e 3º interquartil para dados não paramétricos, e os gráficos de barras mostram a média $\pm$ EPM para dados paramétricos. $P < 0,05$.

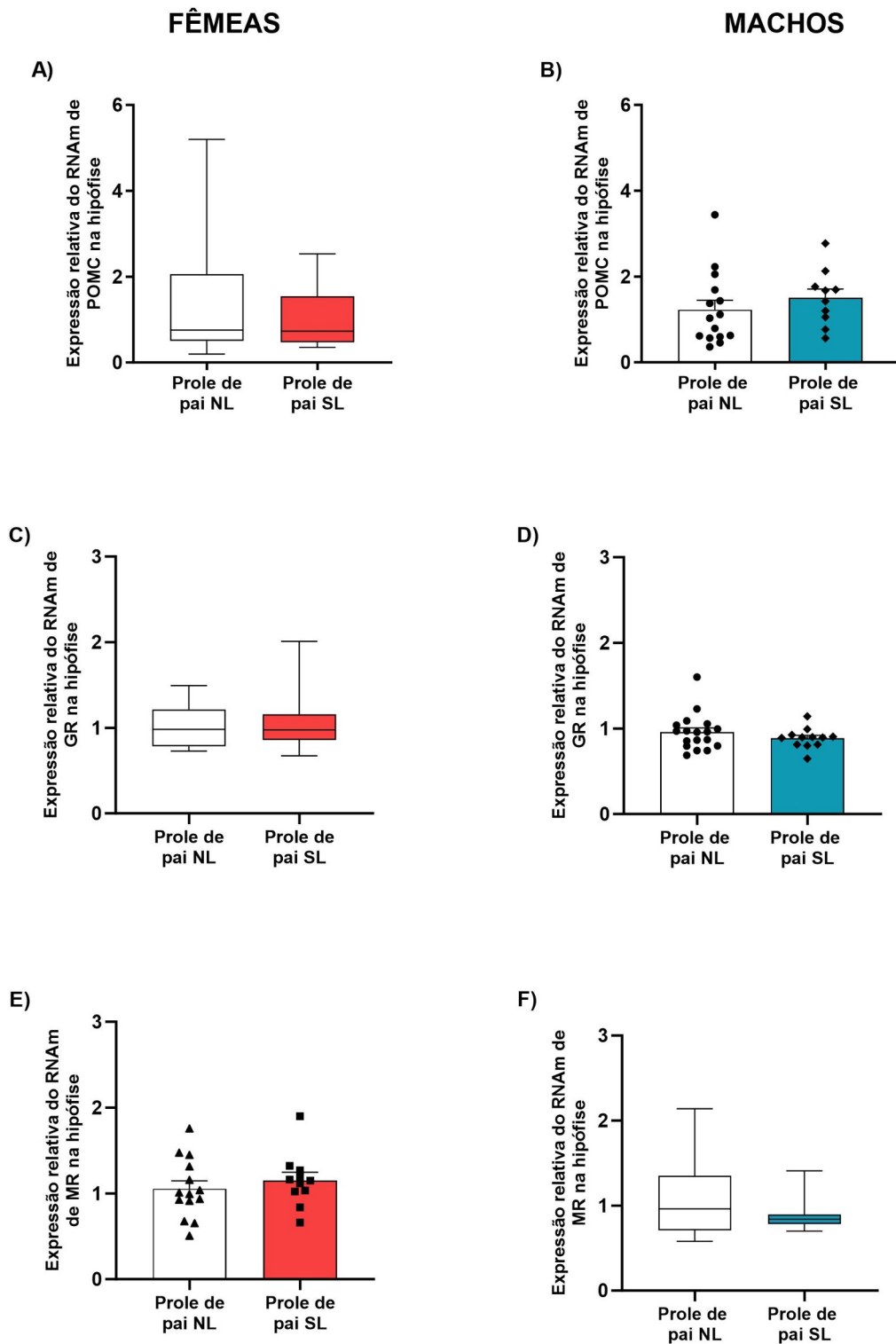


Figura 14: Expressão relativa de RNAm de Proopiomelanocortina (POMC), receptor de glicocorticoide (GR) e receptor de mineralocorticoide (MR) na hipófise das proles feminina (A, C e E) e masculina (B, D e F) na vida adulta de pais controles (NL) e pais com obesidade lactacional (SL). Os diagramas de caixa mostram a mediana e intervalo entre 1º e 3º interquartis para dados não paramétricos, e os gráficos de barras mostram a média $\pm$ EPM para dados paramétricos. $P < 0,05$.

5.3 – EFEITOS DA OBESIDADE PATERNA INDUZIDA PELA SUPERNUTRIÇÃO LACTACIONAL NAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CORTICOSTERONA EM DESCENDENTES PRÉ-PÚBERES E ADULTOS

Na pré-puberdade, não foram observadas diferenças nas concentrações plasmáticas de corticosterona entre os grupos de ambos os sexos (Figura 15).

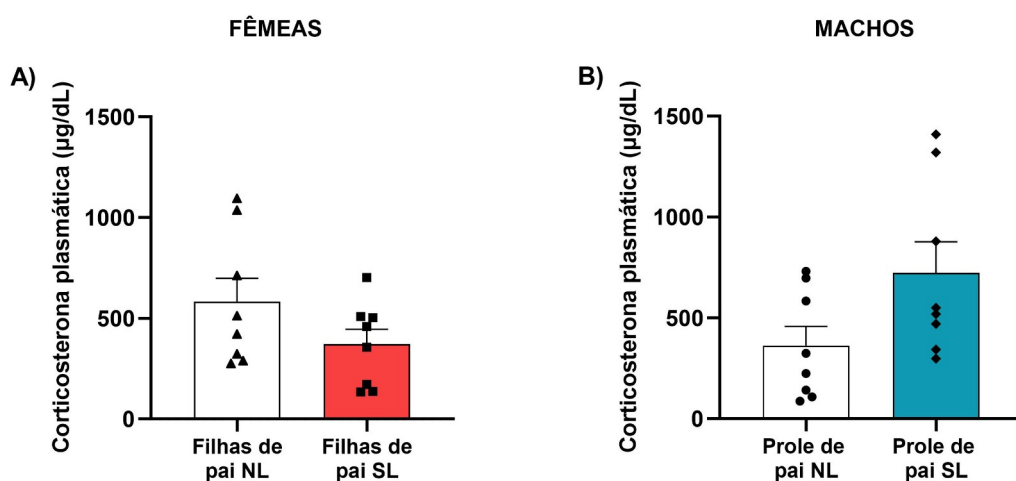


Figura 15: Concentrações plasmáticas de corticosterona das proles feminina (A) e masculina (B) na pré-puberdade de pais controles (NL) e pais com obesidade lactacional (SL). Os resultados são expressos como média $\pm$ EPM. $p < 0,05$.

Na vida adulta, houve uma redução da concentração plasmática de corticosterona na prole feminina de pais com obesidade lactacional em comparação à prole feminina de pais controles [$t(16) = 2,863$, $p = 0,0113$] (Figura 16. A) Na prole masculina adulta, não houve diferença na concentração plasmática de corticosterona entre os grupos (Figura 16. B).

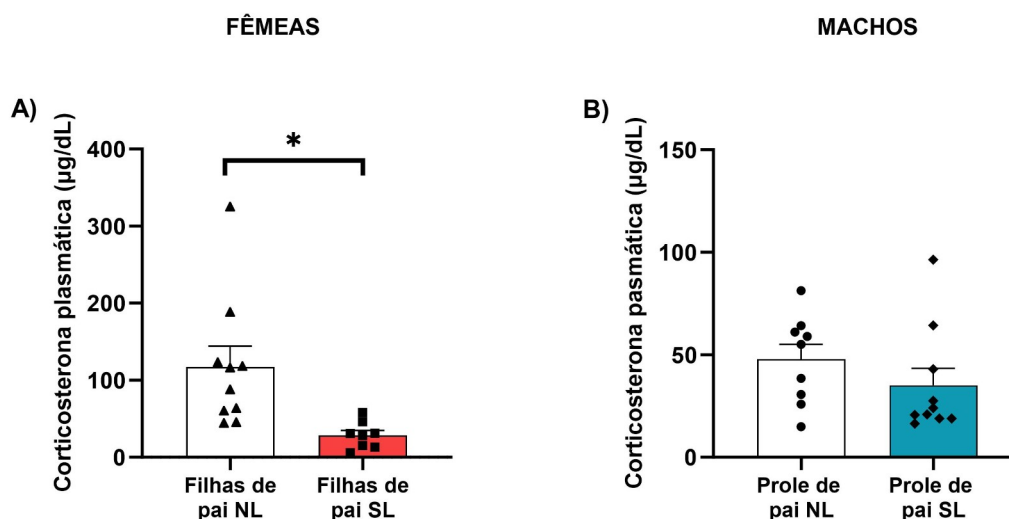


Figura 16: Concentrações plasmáticas de corticosterona das proles feminina (A) e masculina (B) na vida adulta de pais controles (NL) e pais com obesidade lactacional (SL). Os resultados são expressos como média $\pm$ EPM. $p < 0,05$.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que a obesidade paterna induzida pela supernutrição lactacional programa alterações específicas ao sexo no eixo hipofisário-adrenal de suas proles, surgindo apenas na vida adulta. Por meio do modelo animal de redução do tamanho da ninhada, os dados revelam uma remodelação adrenal das proles de pais com obesidade lactacional, que difere de acordo com o sexo e a idade avaliada. A prole masculina pré-púbere de pais com obesidade lactacional apresentou redução da zona fasciculada, sugerindo um comprometimento precoce no papel da adrenal. Em contraste, a prole feminina adulta de pais com obesidade lactacional apresentou aumento da zona glomerulosa e da medula adrenal, acompanhado por redução na concentração de corticosterona circulante, indicando disfunção adrenal persistente e comprometimento da atividade do eixo hipofisário-adrenal.

Sabe-se que os efeitos metabólicos da obesidade paterna em suas proles são sexo-dependentes, de modo que pesquisas experimentais com animais ou conduzidas em humanos indicam os filhos/proles masculinas e pais com obesidade apresentam mais repercussões metabólicas em comparação às filhas/proles femininas (Shishido et al, 2026, Lecomte et al, 2016). No entanto, tais evidências diferem do presente estudo, pois foi demonstrado maior

influência paterna no eixo hipófise-adrenal sobre as filhas em relação aos filhos.

Uma característica observada em humanos com obesidade é o aumento do peso da glândula adrenal, e mesmo após a redução do peso do indivíduo, esse aumento da glândula não é atenuado, sugerindo possíveis alterações estruturais permanentes (Liu, 2020). Esse achado em pais com obesidade pode ser uma indicação de uma predisposição de suas proles também apresentarem alteração nas adrenais.

Nesse contexto, alterações precoces observadas na prole masculina de pais com obesidade lactacional, evidenciadas pela redução no tamanho da zona fasciculada dessa prole na fase pré-puberal, eram esperadas, uma vez que Boullu-Ciocca et al. (2005) relataram que ratos machos submetidos à supernutrição neonatal apresentaram hipertrofia na glândula adrenal. É importante ressaltar que os mesmos animais utilizados no presente trabalho também foram utilizados por Shishido e colaboradores (2026), que observaram alterações metabólicas e relacionadas ao crescimento na prole masculina na pré-puberdade de pais com obesidade precoce.

Por outro lado, essa resposta dimórfica sexual se inverteu na idade adulta, como observado pelo aumento no tamanho da zona glomerulosa e da medula adrenal na prole feminina de pais com supernutrição lactacional. Nesse contexto, machos adultos com obesidade por supernutrição lactacional apresentam aumento na medula adrenal em comparação com machos adultos controle (Souza et al, 2022). Esses resultados podem sugerir uma transmissão transgeracional desse aumento no tamanho da medula adrenal de pais com obesidade precoce para suas filhas.

Estudos anteriores demonstraram que machos adultos com obesidade induzida por supernutrição lactacional apresentam hiperativação do eixo hipófise-adrenal, evidenciada pelo aumento das concentrações plasmáticas de corticosterona e da expressão de RNAm de POMC na hipófise (Boullu-Ciocca, 2005; Souza et al, 2022; Boullu-Ciocca, 2007). Portanto, esperava-se que a prole de machos com obesidade por supernutrição lactacional também apresentasse alterações semelhantes. Entretanto, machos e fêmeas na fase pré-púbere, assim como fêmeas e machos adultos oriundos de pai com obesidade por

supernutrição lactacional, não apresentaram alterações na expressão de RNAm de POMC na hipófise e nas concentrações plasmáticas de corticosterona, em relação aos filhos oriundos de pai controle. No entanto, as fêmeas adultas oriundas de pai com obesidade apresentaram alteração.

Há diferenças na atividade do eixo HHA ao longo da vida, desde o período pré-natal até a senescência (Lupien et al., 2009). Em ratos pré-púberes, a elevação dos glicocorticoides ocorre de forma mais tardia em comparação aos adultos, devido à maturação incompleta dos mecanismos de retroalimentação negativa. A sensibilidade desses mecanismos varia com a idade e com as concentrações de corticosterona (Goldman et al., 1973). Apesar da atrofia da zona fasciculada, a ausência de possíveis alterações nas concentrações plasmáticas de corticosterona em animais pré-púberes oriundas de pai com obesidade pode ser explicada por essa imaturidade.

A prole masculina não apresentou alteração da concentração plasmática de corticosterona na fase pré-púbere e adulta. Já a prole feminina de pais com obesidade lactacional não apresentou alterações na fase pré-púbere, mas na fase adulta ocorreu uma redução na concentração plasmática de corticosterona, como evidenciado no presente trabalho, além de aumento nas concentrações plasmáticas de estradiol (Shishido et al., 2026).

Alguns trabalhos da literatura mostram que os estrógenos aumentam a concentração plasmática de glicocorticoides, uma vez que ratas apresentaram aumento de concentração plasmática de corticosterona após o tratamento com estrógenos, e que a ovariectomia reduz os valores de corticosterona induzidos por estresse, sendo este efeito revertido pelo tratamento com o estrógeno (Weiser e Handa. 2009; e Lo et al, 2000). Por outro lado, Ochedalski e colaboradores (2007), verificaram que a elevação da concentração de estradiol promoveu aumento basal da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, paralelamente a uma redução na resposta ao estresse de contenção. Além disso, foi observada redução das concentrações plasmáticas de ACTH e CRH no grupo de fêmeas com elevadas concentrações de estradiol, sugerindo que fêmeas com elevadas concentrações de estradiol por tempo prolongado apresentam menor responsividade do eixo HHA frente a estressores. Dessa forma, poderia ser sugerido que o aumento do estradiol circulante na prole feminina adulta de pais

com obesidade lactacional levaria à redução nas concentrações plasmáticas de corticosterona nesses animais.

Além disso, os hormônios produzidos pelo córtex adrenal são dependentes de colesterol (Aires, 2018), e nenhuma diferença foi observada nas concentrações plasmáticas de colesterol total na prole feminina adulta, como demonstrado anteriormente por Shishido et al. (2026). Assim, uma outra possível explicação para esses achados é que a hipertrofia da zona glomerulosa poderia resultar em aumento da captação de colesterol, o que resultaria em menor disponibilidade de colesterol para a zona fasciculada, podendo prejudicar a síntese de corticosterona e, consequentemente, contribuir para a redução observada em suas concentrações plasmáticas.

Alternativamente, uma taxa de depuração metabólica aumentada da corticosterona poderia contribuir para os valores plasmáticos reduzidos de corticosterona observados nas filhas adultas de pais com obesidade precoce. Esta hipótese poderia ser corroborada por Strain et al. (1982), que observaram uma redução nas concentrações plasmáticas de cortisol associada a um aumento na taxa de depuração metabólica do cortisol em mulheres com obesidade em comparação com mulheres sem obesidade. A depuração metabólica de cortisol se encontra elevada em pessoas com obesidade, decorrente ao acúmulo de tecido adiposo, o qual está associado a maior sensibilidade dos receptores de glicocorticoides, favorecendo sua metabolização (Kim et al, 2021; Rask et al., 2001). A atividade metabólica que elimina ou inativa o cortisol, ocorre predominantemente no fígado e nos rins, e sua excreção ocorre pela urina. Kim e colaboradores (2021) demonstram que a análise metabólica de glicocorticoides na urina é influenciada pela atividade da 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2) pelos rins, responsável pela conversão do cortisol em sua forma inativa, reduzindo a ativação do GR e melhora a seletividade do MR para aldosterona. Esta inativação metabólica pode atuar como mecanismo compensatório para atenuar os efeitos do aumento de cortisol na obesidade (Nasiri et al., 2015; Baudrand & Vaidya, 2016).

Considerando o papel do eixo hipófise-adrenal, possíveis alterações da glândula adrenal podem afetar diretamente a atividade hipofisária devido ao mecanismo de retroalimentação negativa. Assim, como os glicocorticoides promovem a retroalimentação negativa na expressão de POMC por meio de

seus receptores GR e MR na hipófise, era esperado uma alteração de expressão destes receptores, como o aumento ou a redução dos mesmos (Souza et al, 2022; Jessop et al., 2001). Nesse contexto, a hipófise da prole de pais submetidos à supernutrição durante a lactação também foi avaliada. A ausência de diferenças na expressão de POMC, MR e GR na hipófise da prole feminina de pais com obesidade precoce aponta para um comprometimento no mecanismo de retroalimentação negativa, visto que um aumento na expressão de POMC seria esperado devido aos valores mais baixos de corticosterona nesses animais. Além disso, esses achados sugerem que esse comprometimento da retroalimentação negativa observada na prole feminina adulta de pais com supernutrição lactacional não está associada a alterações na expressão de receptores de corticosteroides na hipófise. É importante notar que as alterações na expressão de GR e MR descritas na literatura ocorrem no núcleo paraventricular do hipotálamo, onde uma redução na expressão de RNAm desses receptores foi observada na idade adulta de animais machos com obesidade por supernutrição lactacional (Boullu-Ciocca, 2005; Souza et al, 2022), porém esse núcleo não foi avaliado no presente estudo.

O dimorfismo sexual identificado neste estudo está em consonância com evidências crescentes de que a programação metabólica e neuroendócrina apresenta trajetórias dependentes do sexo. Diferenças na exposição aos hormônios gonadais, no momento do desenvolvimento da maturação adrenal e na sensibilidade dos circuitos hipotalâmicos a insultos precoces podem contribuir para as respostas divergentes observadas entre a prole masculina e feminina. Como dito anteriormente, os estrogênios, em particular, são conhecidos por modular a esteroidogênese adrenal e interagir com a sinalização mediada pelo receptor de glicocorticoides, contribuindo para as diferenças sexuais na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Lyraki, Schedl, 2021). Esses efeitos hormonais podem aumentar a vulnerabilidade à desregulação do eixo HHA a longo prazo no sexo feminino e são consistentes com os resultados sexualmente dimórficos observados após desafios metabólicos precoces ou parentais. Enquanto isso, a manifestação precoce da atrofia da zona fasciculada na prole masculina de pais com obesidade lactacional sugere maior vulnerabilidade durante o desenvolvimento pré-puberal, um período crítico para a maturação do eixo HHA. Em conjunto, esses achados enfatizam que a

obesidade paterna não apenas programa a função endócrina da prole, mas o faz por meio de mecanismos específicos de cada sexo, que podem moldar a suscetibilidade diferencial a distúrbios metabólicos ao longo da vida.

É importante destacar que nossos resultados ampliam o paradigma da programação do desenvolvimento, evidenciando a contribuição paterna para a saúde neuroendócrina da prole. Embora o estado metabólico materno tenha sido tradicionalmente o foco principal dos estudos de programação, evidências emergentes indicam que a obesidade paterna pode alterar os perfis epigenéticos dos espermatozoides, influenciando o desenvolvimento embrionário e a regulação fisiológica a longo prazo. As alterações adrenais e hormonais persistentes observadas neste estudo corroboram a ideia de que distúrbios metabólicos paternos no início da vida exercem efeitos transgeracionais na função do eixo hipofisário-adrenal. Tal desregulação pode predispor a prole a terem suas respostas ao eixo hipófise-adrenal comprometidas, desequilíbrio metabólico e maior vulnerabilidade a comorbidades relacionadas à obesidade ao longo da vida.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo demonstra que a obesidade paterna induzida pela supernutrição neonatal exerce efeitos que se manifestam a longo prazo e específicos ao sexo na estrutura adrenal e na função do eixo hipófise-adrenal da prole. Os padrões distintos de remodelação adrenal em machos pré-púberes e fêmeas adultas, além da desregulação da corticosterona observados em fêmeas ressaltam a relevância do momento do desenvolvimento e do dimorfismo sexual na programação neuroendócrina. Ao expandir o conceito de programação metabólica para além das influências maternas, nossos achados identificam o estado metabólico paterno como um determinante crítico da fisiologia endócrina da prole. Esses resultados contribuem para uma compreensão mais profunda do impacto transgeracional de distúrbios nutricionais na primeira infância, bem como mecanismos pelos quais a disfunção do eixo hipófise-adrenal relacionada à obesidade ao longo das gerações.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, A. et al. The duration of obesity and the risk of type 2 diabetes. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 1, p. 119–126, 2011.
- AIRES, MARGARIDA DE MELLO. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
- ALVAREZ DE LA ROSA, D. et al. The impact of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor interaction on corticosteroid transcriptional outcomes. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 594, p. 112389, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2024.112389>.
- BAUDRAND, R.; VAIDYA, A. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, v. 22, n. 3, p. 143–149, jun. 2015.
- BOULLU-CIOCCA, S. et al. Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood. **Diabetes**, v. 54, n. 1, p. 197–203, 2005. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.1.197>.
- BOULLU-CIOCCA, S. et al. Postnatal programming of glucocorticoid metabolism in rats modulates high-fat diet-induced regulation of visceral adipose tissue glucocorticoid exposure and sensitivity and adiponectin and proinflammatory adipokines gene expression in adulthood. **Diabetes**, v. 57, n. 3, p. 669–677, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2337/db07-1316>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2023-vigilancia-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas-por-inquerito-telefonico/view>. Acesso em: 10 jan. 2026.
- CARRIERE, G. Parent and child factors associated with youth obesity. **Health Reports**, v. 14, supl., p. 29–39, 2003.
- CHALEW, S.; NAGEL, H.; SHORE, S. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity. **Obesity Research**, v. 3, n. 4, p. 371–382, 1995.

DEBARBA, L. K. *Efeitos da programação nutricional neonatal em células da glia hipotalâmica em ratos juvenis e adultos*. 2017. 196 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

EL-HAROON, H. et al. Atypical antipsychotic lurasidone effects on the adrenal gland with possible beneficial effect of quercetin co-administration. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.674550>.

ESCALONA, R. et al. High-fat diet impairs glucose homeostasis by increased p16 beta-cell expression and alters glucose homeostasis of the progeny in a parental-sex dependent manner. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1246194, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1246194>.

FIOROTTO, M. L. et al. Intake and use of milk nutrients by rat pups suckled in small, medium, or large litters. **American Journal of Physiology**, v. 260, n. 6, p. R1104–R1113, 1991.

GOLDMAN, L. et al. Postweaning development of negative feedback in the pituitary-adrenal system of the rat. **Neuroendocrinology**, v. 12, n. 3, p. 199–211, 1973. DOI: <https://doi.org/10.1159/000122169>.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P. et al. Obesity. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 17034, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>.

GUILLEMIN, R. et al. Measurement of free corticosteroids in rat plasma: physiological validation of a method. **Endocrinology**, v. 63, n. 3, p. 349–358, 1958. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo-63-3-349>.

HEWAGALAMULAGE, S. D. et al. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 56, suppl., p. S112–S120, 2016.

HERMAN, J. P. et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. **Comprehensive Physiology**, v. 6, n. 2, p. 603–621, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>.

HOUFFLYN, S.; MATTHYS, C.; SOUBRY, A. Male obesity: epigenetic origin and effects in sperm and offspring. **Current Molecular Biology**

Reports, v. 3, n. 4, p. 288–296, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40610-017-0083-5>.

JESSOP, D. S. et al. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 9, p. 4109–4114, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7826>.

KIM, S. H.; KIM, S. E.; CHOI, M. H.; PARK, M. J. Altered glucocorticoid metabolism in girls with central obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 527, p. 111225, 2021. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111225.

LAFOREST, M. E. et al. The relationship between paternal preconception obesity and health behaviors and childhood obesity: protocol for a systematic review. **JMIR Research Protocols**, v. 10, e31254, 2021.

LARYEA, G. et al. Dissection of glucocorticoid receptor-mediated inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by gene targeting in mice. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 36, p. 150–164, 2015.

LECOMTE, V. et al. Effects of paternal obesity on growth and adiposity of male rat offspring. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 312, n. 2, p. E117–E125, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00262.2016>.

LIM, Y.; HAQ, N.; BOSTER, J. Obesity and comorbid conditions. In: STATPEARLS. **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026.

LIU, F. et al. Obesity might persistently increase adrenal gland volume: a preliminary study. **Obesity Surgery**, v. 30, n. 9, p. 3503–3507, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04593-2>.

LIU, Y. et al. Functional redundancy between glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in mature corticotropin-releasing hormone neurons protects from obesity. **Obesity**, v. 32, n. 10, p. 1885–1896, 2024.

LO, M. J. et al. Effects of estradiol on corticosterone secretion in ovariectomized rats. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 77, n. 4, p. 560–568, 2000.

LUPIEN, S. J. et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 434–445, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2639>.

LYRAKI, R.; SCHEDL, A. The sexually dimorphic adrenal cortex: implications for adrenal disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4889, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094889>.

NICOLAIDES, N. C.; WILLENBERG, H. S.; BORNSTEIN, S. R. et al. Adrenal cortex: embryonic development, anatomy, histology and physiology. In: FEINGOLD, K. R. et al. (ed.). **Endotext** [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000 – . Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278945/>.

NUSSEY, S.; SAFFRON WHITEHEAD. **The adrenal gland**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26/>>.

OCHEDALSKI, T. et al. Interaction between oestrogen and oxytocin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 19, n. 3, p. 189–197, 2007.

ODERMATT, A.; MORRIS, D. J. What can we learn from the history of steroid metabolites and the ongoing identification of novel biologically active steroid metabolites? **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 259, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2026.106954>.

PALMER, B. F.; CLEGG, D. J. The sexual dimorphism of obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 402, p. 113–119, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.029>.

PAULA, G. C. *A modulação do controle energético no SNC: dos hábitos alimentares aos circuitos neuroendócrinos*. 2020. Tese (Doutorado em Bioquímica) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

PENKLER, M. et al. DOHaD in science and society: emergent opportunities and novel responsibilities. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, 2018. DOI:

<https://doi.org/10.1017/S2040174418000892>.

PENTINAT, T. et al. Transgenerational inheritance of glucose intolerance in a mouse model of neonatal overnutrition. **Endocrinology**, v. 151, n. 12, p. 5617–5623, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0684>.

RIBAS-AULINAS, F. et al. Intergenerational inheritance of hepatic steatosis in a mouse model of childhood obesity. **Nutrients**, v. 15, n. 5, p. 1241, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15051241>.

RIVERS, C. A. et al. Glucocorticoid receptor–tethered mineralocorticoid receptors increase glucocorticoid-induced transcriptional responses. **Endocrinology**, v. 160, n. 5, p. 1044–1056, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00819>.

RUSSELL G, LIGHTMAN S. The human stress response. **Nat Rev Endocrinol**. 2019 Sep;15(9):525-534

SALARI, A. A. et al. Small litter size impairs spatial memory and increases anxiety-like behavior in male mice. **Scientific Reports**, v. 8, 2018.

SHISHIDO, P. K. et al. Paternal obesity by lactation overnutrition induces sex-related metabolic changes in offspring. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 17, e10, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1017/S2040174426100440>.

SOUZA, C. et al. Lactation overnutrition-induced obesity impairs effects of corticosterone. **Life Sciences**, v. 304, p. 120721, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120721>.

SOUZA, C. F. et al. Estradiol protects against susceptibility to glucocorticoids in rats. **Life Sciences**, v. 218, p. 185–196, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.037>.

SOUZA, C. F. et al. Glucocorticoids contribute to metabolic impairments induced by overnutrition. **Frontiers in Physiology**, v. 14, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1161582>.

SPENCER, S. J. Perinatal programming of neuroendocrine mechanisms connecting feeding behavior and stress. **Frontiers in Neuroscience**, v. 7, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00109>.

STOPA, L. R. S. et al. Sex differences in glucocorticoid-induced anabolic effects in rats. **Physiology & Behavior**, v. 209, p. 112587, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112587>.

STOPA, L. R. S. et al. Neonatal overfeeding reduces estradiol and disrupts fertility pathways. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 524, p. 111147, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111147>.

STRAIN, G. W. et al. Sex difference in plasma cortisol concentration. **Metabolism**, v. 31, n. 3, p. 209–212, 1982.

THOMAS-EAPEN, N. Childhood obesity. **Primary Care**, v. 48, n. 3, p. 505–515, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.002>.

TURCU, A. F.; AUCHUS, R. J. Adrenal Steroidogenesis and Congenital Adrenal Hyperplasia. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 44, n. 2, p. 275–296, 1 jun. 2015.

VALASSI, E.; SCACCHI, M.; CAVAGNINI, F. Neuroendocrine control of food intake. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 6, p. 719–748, 2007.

VÁZQUEZ, D. M.; AKIL, H. Pituitary-adrenal response to ether vapor. **Pediatric Research**, v. 34, n. 5, p. 646–653, 1993.

WEISER, M. J.; HANDA, R. J. Estrogen impairs glucocorticoid feedback. **Neuroscience**, v. 159, n. 2, p. 883–895, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.058>.

WORLD OBESITY FEDERATION. **Obesity Atlas 2025**. London: World Obesity Federation, 2025. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/PBO---Atlas-Mundial-da-Obesidade---WOF-2025-PT-BR.pdf>.

WUNDERLICH, A. L. M. et al. Neonatal overnutrition, but not neonatal undernutrition, disrupts CCK-induced hypophagia and neuron activation of the nucleus of the solitary tract and paraventricular nucleus of hypothalamus of male Wistar rats. **Brain Research Bulletin**, v. 195, p. 109–119, 1 abr. 2023.

XIE, X. Editorial: the role of paternal obesity on offspring health. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1428886, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1428886>.



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 164/2019

Londrina, 25 de novembro de 2019.

Prezado (a) professor (a),

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado: "Alterações nutricionais pós-natais por manipulação do tamanho da ninhada em ratos: efeitos da colecistocinina e do lipopolissacarídeo na homeostase energética em machos e avaliação de parâmetros metabólicos e reprodutivos em fêmeas e suas proles," protocolo CEUA nº 18310.2019.03 sob a responsabilidade de Ermane Torres Uchôa, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UEL) no dia 25/11/2019.

Este projeto tem por objetivo investigar o papel da colecistocinina e do lipopolissacarídeo na homeostase energética de ratos machos Wistar submetidos a alterações nutricionais no período pós-natal por redução ou por expansão da ninhada, bem como avaliar os efeitos da expansão da ninhada no desenvolvimento sexual, metabólico e reprodutivo de fêmeas. **Grau de invasividade: 3.**

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa científica
Vigência da autorização	01/01/2020 a 31/12/2022
Espécie/ linhagem/ raça	Rato heterogêneo
Nº de animais	1732, sendo 876 Machos e 856 Fêmeas
Peso/ Idade	Matrizes: 146 Machos e 126 Fêmeas (Biotério Central) Prole estimada: 730 Machos e 730 Fêmeas
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Biotério Central da UEL
Amostras a serem coletadas	Sangue, cérebro, testículos, ovários, glândulas adrenais e tecido adiposo

Cumpramos que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/UEL anteriormente à execução das modificações.

Em cumprimento às exigências do CONCEA, em até 30 dias da finalização do projeto de pesquisa ou extensão, conforme vigência expressa neste ofício, encaminhar relatório da descrição de uso de animais para ceua@uel.br, conforme modelo disponível no site da CEUA/UEL (<http://www.uel.br/comites/ceua/pages/relatorio-de-projetos.php>).

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários. Sem mais para o momento, subscrevo-me, cordalmente.

Prof. Drª Maria Fernanda Rodrigues Graciano
Coordenadora da CEUA/UEL

Ilmo.(a) Sr.(a)

Prof. (a) Dr. (a), Ermane Torres Uchôa

Responsável pelo projeto

C/C para a Chefia Departamento Ciências Fisiológicas/CCB

C/C para a Direção do Centro de Ciências Biológicas/CCB

C/C para o Biotério Central do CCB