

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**INFLUÊNCIA DA INGESTÃO CRÔNICA DE
GORDURA VEGETAL HIDROGENADA SOBRE
ASPECTOS BIOQUÍMICO-MOLECULARES NO
ESTRIADO DE RATOS EXPOSTOS A UM MODELO
ANIMAL DE MANIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Verônica Tironi Dias

**Santa Maria, RS, Brasil
2015**

**INFLUÊNCIA DA INGESTÃO CRÔNICA DE GORDURA
VEGETAL HIDROGENADA SOBRE ASPECTOS
BIOQUÍMICO-MOLECULARES NO ESTRIADO DE RATOS
EXPOSTOS A UM MODELO ANIMAL DE MANIA**

Verônica Tironi Dias

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia: Farmacologia, Área de Concentração em Imunofarmacologia e Psicofarmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Farmacologia**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marilise Escobar Bürger

Co-orientadora: Dr^a. Fabíola Trevizol

**Santa Maria, RS, Brasil
2015**

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a dissertação de Mestrado

**INFLUÊNCIA DA INGESTÃO CRÔNICA DE GORDURA VEGETAL
HIDROGENADA SOBRE ASPECTOS BIOQUÍMICO-MOLECULARES
NO ESTRIADO DE RATOS EXPOSTOS A UM MODELO ANIMAL DE
MANIA**

elaborado por
Verônica Tironi Dias

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Farmacologia

COMISSÃO EXAMINADORA:

Fabíola Trevizol, Dr^a. (UFSM)
(Presidente/Co-orientadora)

Thaís Posser, Dr^a.(UNIPAMPA)

Sara Marchesan de Oliveira, Dr^a. (UFSM)

Santa Maria, 27 de novembro de 2015.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, a minha mãe Rosicleia, a meu pai João, minha irmã Rosana e minha avó Celia que me acompanharam e apoiaram durante todos os momentos da minha vida acadêmica, sem a ajuda, suporte e atenção de vocês não teria realizado tudo que conquistei durante esse período. Amo vocês!

À minha orientadora, Prof^ª. Dra. Marilise, por ter me acolhido na pesquisa desde o segundo semestre da faculdade, pelos ensinamentos e atenção.

A minha co-orientadora, Dra. Fabiola Trevizol, pelos ensinamentos, atenção e amizade.

Aos meus queridos colegas e amigos que fazem e fizeram parte do FARMATOX. Agradeço pelo companheirismo, amizade e principalmente pelo espírito de trabalho em grupo.

Aos demais professores da Pós-Graduação em Farmacologia por contribuírem para a minha formação.

Ao CNPq e PROAP-UFSM, pelos recursos financeiros, bem como à CAPES e CNPq pelas bolsas de estudos que me foram concedidas.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que me incentivaram e que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

*“A ciência nunca resolve um problema
sem criar pelo menos outros dez”.*

(George Bernard Shaw)

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria

INFLUÊNCIA DA INGESTÃO CRÔNICA DE GORDURA VEGETAL HIDROGENADA SOBRE ASPECTOS BIOQUÍMICO-MOLECULARES NO ESTRIADO DE RATOS EXPOSTOS A UM MODELO ANIMAL DE MANIA

AUTORA: VERÔNICA TIRONI DIAS

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. MARILISE ESCOBAR BURGER

Data e Local de Defesa: Santa Maria, 27 de novembro de 2015.

Levando em consideração a etiologia desconhecida dos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o transtorno bipolar (TB) e os maus hábitos alimentares, o propósito desse estudo foi avaliar a influência do consumo crônico de gordura *trans*, que ainda se encontra presente em grandes quantidades em alimentos processados, sobre a natureza das membranas estriatais de ratos, assim como alterações bioquímico-moleculares nesse tecido, em ratos expostos a um modelo animal de mania. Para a realização deste estudo, a 2^a geração de ratos machos nascidos de mães e avós suplementadas com óleo de soja (OS-C) ou gordura vegetal hidrogenada (GVH) (3 g/kg; via oral) desde o período gestacional até a idade adulta foram utilizados. Eles foram mantidos sob a mesma suplementação de suas mães até a idade adulta, quando foram expostos a um modelo animal de mania induzido por anfetamina (ANF) (4 mg/Kg/ml/dia, i.p.; durante 14 dias). O grupo suplementado com GVH apresentou uma incorporação de 0.38% de ácidos graxos *trans* (AGT) no estriado comparado com o grupo OS-C, afetando a atividade da enzima Na⁺/K⁺ ATPase, que foi diminuída *per se* e após a administração de ANF. Além disso, o grupo suplementado com GVH apresentou níveis aumentados de proteína carbonil (PC) e do RNAm do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) após administração de ANF, o que não foi observado nos outros grupos experimentais. Adicionalmente, uma correlação negativa entre a atividade estriatal da enzima Na⁺/K⁺ ATPase e níveis de PC ($r^2=0.49$) foi observada. O prolongado consumo de GVH, rica em AGT, permitiu a incorporação destes AG e aumentou o status oxidativo estriatal, comprometendo a atividade da Na⁺/K⁺ ATPase e afetando alvos moleculares como RNAm do BDNF. Nós hipotetizamos que a ingestão crônica de alimentos processados (ricos em AGT) pode facilitar o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, entre elas o transtorno bipolar.

Palavras-chave: ácidos graxos *trans*, anfetamina, BDNF, segunda geração.

ABSTRACT

Master's dissertation
Graduate Program in Pharmacology
Federal University of Santa Maria

INFLUENCE OF HYDROGENATED VEGETABLE FAT CHRONIC CONSUMPTION ON BIOCHEMICAL-MOLECULAR ASPECTS IN STRIATUM OF RATS EXPOSED TO AN ANIMAL MODEL OF MANIA

AUTHOR: VERÔNICA TIRONI DIAS

ADVISOR: PROF. DR. MARILISE ESCOBAR BURGER

Date and Place of defense: November 27, 2015, Santa Maria.

Taking into account the unknown etiology of neuropsychiatry disturbances, including bipolar disorder (BD) and the bad eating habits, the purpose of this study was to evaluate the influence of chronic consumption of *trans* fat, remaining in a large amount in processed foods, on lipid composition of striatal membranes, as well as its biochemical-molecular alterations in this tissue. To perform this study, a second generation of male rats born from mothers and grandmothers supplemented with soybean oil (SO-C, an isocaloric control group) or hydrogenated vegetable fat (HVF, rich in TFA) (3 g/kg; p.o.) since gestational period until adulthood was used. They were kept under oral treatment until adulthood, when they were exposed to an AMPH-induced model of mania (4 mg/Kg/ml/day, i.p., during 14 days). The HVF group presented 0.38% of TFA incorporation in the striatum, affecting Na⁺/K⁺ ATPase enzyme activity, which was decreased *per se* and following AMPH-exposure. The HVF group also showed increased protein carbonyl (PC) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA levels after AMPH administration, while these oxidative and molecular changes were not observed in the other experimental groups. Additionally, a negative correlation between striatal Na⁺/K⁺ ATPase activity and PC levels ($r^2 = 0.49$) was observed. The prolonged consumption of HVF, rich in TFA, allowed that FA incorporation and increases striatal oxidative status, thus impairing the functionality of Na⁺/K⁺ATPase and affecting molecular targets as BDNF mRNA. We hypothesized that the chronic intake of processed foods (rich in TFA) facilitates the development of neuropsychiatric diseases, particularly the bipolar disorder.

Keywords: *trans* fat acids, amphetamine, BDNF, second generation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

INTRODUÇÃO

- Figura 1.** Ácidos graxos isômeros na forma *cis* e *trans* (Fonte: MURRAY, 2014)..... 14
- Figura 2.** As vias dopaminérgicas cerebrais (Fonte: STAHL, 2014). (a) via nigroestriatal, (b) via mesolímbica, (c) via mesocortical, (d) via tuberoinfundibular e (e) via de múltiplos locais, ainda com função não elucidada..... 21

ARTIGO CIENTÍFICO

- Figura 1.** Experimental design..... 30
- Figura 2.** Striatal protein carbonyl levels estimation (A), Na⁺/ K⁺ ATPase activity (B) and BDNF mRNA expression (C) of a second generation of rats supplemented with SO-C or HVF until adulthood when they were injected with AMPH (4 mg/kg) or vehicle for 14 days..... 31
- Figura 3.** Correlation analysis between Na⁺/K⁺ ATPase activity and PC levels estimation in striatum of rats of a second generation supplemented with SO-C or HVF until adulthood when they were injected with AMPH (4 mg/kg) or vehicle for 14 days..... 31
- Tabela 1.** Fatty acid composition of second generation of rat's striatum supplemented with different oil/ fat. (% of total fatty acids identified)..... 30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA - ácido araquidônico
ABTB - Associação Brasileira de Transtorno Bipolar
AG - ácidos graxos
AGE - ácidos graxos essenciais
AGI - ácidos graxos insaturados
AGT - ácidos graxos *trans*
AGPI - ácidos graxos poliinsaturados
ANF - anfetamina
BDNF - fator neurotrófico derivado do encéfalo
COOH - carboxila
CH₃ - metila
DA - dopamina
DHA - ácido docosahexaenóico
EO - estresse oxidativo
EPA - ácido eicosapentaenóico
ER - espécies reativas
GVH - gordura vegetal hidrogenada
H₂O₂ - peróxido de hidrogênio
MAO - monoamina oxidase
n-6 - ômega-6
n-3 - ômega-3
OMS - Organização Mundial da Saúde
OS - óleo de soja
PC - proteína carbonil
p75^{NTR} - receptor pan-neurotrófico
SNC - sistema nervoso central
TB - transtorno bipolar
TrKB - receptor tirosina quinase B
6-OHDA - 6-hidroxidopamina

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Lipídeos.....	12
1.1.1 Ácidos graxos <i>trans</i> (AGT)	13
1.2 Desenvolvimento cerebral e ácidos graxos.....	15
1.3 O consumo de ácidos graxos e o desenvolvimento de doenças	16
1.4 Transtorno bipolar.....	18
1.4.1 Transtorno bipolar e suas repercussões funcionais a nível cerebral	20
1.4.2 Modelo animal de mania	23
2 OBJETIVOS	25
2.1 Objetivo geral.....	25
2.2 Objetivos específicos.....	25
3 ARTIGO CIENTÍFICO	26
3.1 Artigo científico - Lifelong consumption of <i>trans</i> fatty acids promotes striatal impairments on Na ⁺ /K ⁺ ATPase activity and BDNF mRNA expression in an animal model of mania	27
4 CONCLUSÃO	33
5 REFERÊNCIAS	34

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação de mestrado está estruturada em seções dispostas da seguinte forma: Introdução, Objetivos, Artigo Científico, Conclusão e Referências.

Os itens Materiais e Métodos, Resultados, Discussão dos Resultados e Referências Bibliográficas encontram-se inseridos na seção **ARTIGO CIENTÍFICO**, que representa a íntegra deste estudo.

As **REFERÊNCIAS** fazem parte somente das citações que aparecem no item **INTRODUÇÃO** desta dissertação.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Lipídeos

As gorduras e óleos usados quase que universalmente como forma de reserva de energia nos organismos vivos são derivados de ácidos graxos (AG). Dessa forma, os AG são formados por uma cadeia hidrocarbonada (4 ou mais átomos de carbono - até 36) com uma carboxila (-COOH) em um extremo da cadeia e uma metila (-CH₃) no outro, podendo esta cadeia ser saturada (sem duplas ligações) ou insaturada (contendo uma ou mais duplas ligações). Os ácidos graxos insaturados (AGI) são subdivididos de acordo com a quantidade de duplas ligações na cadeia, podendo ser monoinsaturados (uma dupla ligação) ou poliinsaturados (contendo duas ou mais duplas ligações) (MURRAY et al. 2014).

A família dos ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), os quais são classificados nas séries ômega-6 (*n*-6), ou ômega-3 (*n*-3) de acordo com a posição da primeira dupla ligação contada a partir da metila terminal, são de grande importância para a nutrição humana. Os AGPI como o ácido docosahexaenóico (DHA, 22:6*n*-3) e ácido araquidônico (AA, 20:4*n*-6) são os principais componentes das membranas neuronais e pertencem a classe dos ácidos graxos essenciais (AGE) (YEHUDA, RABINOVITZ, MOSTOFSKY, 2005; IGARASHI et al., 2007). Os AGE recebem essa denominação porque não são sintetizados pelos mamíferos e não podem ser sintetizados “*de novo*”, sendo necessário a sua ingestão através da dieta. Costuma-se usar a terminologia de AGE de cadeia curta, os quais possuem até 18 átomos de carbono, e os AGE de cadeia longa os quais possuem 20 ou mais átomos de carbono. Além disso, são classificados de acordo com a sua conformação que pode ser *cis* e/ou *trans* (NELSON, COX, 2008).

Os alimentos possuem quantidades significativas de triglicerídeos, diglicerídeos, monoglicerídeos, colesterol, ésteres de colesterol, ácidos graxos e fosfolipídeos (MURRAY et al., 2014), os quais, juntamente com proteínas e hidratos de carbono fornecem energia ao corpo, mantendo processos celulares vitais (SALEM, 1999; DELLAS, 2011). Fosfolipídeos e ésteres de colesterol são os

componentes estruturais majoritários das membranas biológicas. Outros lipídeos, embora presentes em menor quantidade, desempenham papel crucial como cofatores enzimáticos, carreadores de elétrons, na absorção de pigmentos pela luz, âncoras hidrofóbicas para proteínas, na regulação de células imunes, regulação e expressão de genes e mensageiros intracelulares (DAS, 2006; NELSON, COX, 2008; NEITZEL, 2010).

Em vista disso, os lipídeos são importantes constituintes da dieta e possuem papel essencial na nutrição e na saúde humana. Para um adulto, em uma dieta saudável a ingestão de calorias deve estar balanceada com o gasto energético. Estima-se que o conteúdo total de gordura ingerida seja menor de 30% do total diário das calorias, em forma de lipídeos, sendo AGI (encontrados nos peixes, abacate, nozes, óleo de soja, canola e oliva) preferidos em relação aos saturados (encontrados nas carnes, margarinas, óleos de coco e palma, e banha) e atualmente, os ácidos graxos *trans* (AGT) de produção industrial não são considerados parte de uma dieta saudável (encontrados em alimentos processados, fast-foods, salgadinhos, alimentos fritos, pizzas congeladas, tortas, biscoitos, margarinas) (CALDER et al., 2002, 2006; HOOPER et al., 2012, WHO, 2015).

1.1.1 Ácidos graxos *trans* (AGT)

A maioria das ligações duplas nos AGI de cadeia longa de ocorrência natural estão na configuração *cis*, ou seja, quando os hidrogênios ligados aos carbonos da dupla ligação encontram-se no mesmo lado da cadeia carbônica (MARTIN et al., 2007; MURRAY et al., 2014). Mas também podem se apresentar na configuração *trans*, quando os átomos de hidrogênio localizam-se em lados opostos da cadeia carbônica, formando uma molécula linear (Figura 1). Dessa forma, as características físico-químicas diferem consideravelmente entre esses isômeros (KOLETZKO, DECSI, 1997), a conformação linear dos isômeros *trans* confere um estado de menor energia o que permite um melhor empacotamento das moléculas, ficando mais próximas umas das outras e conseqüentemente aumentando a interação entre elas (CURI, 2002).

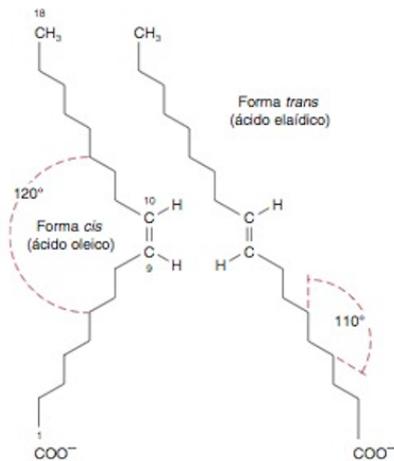


Figura 1. Ácidos graxos isômeros na forma *cis* e *trans* (Fonte: Murray et al., 2014).

Os AGT são encontrados naturalmente em pequenas quantidades (menos de 5% do total de AG) no leite e seus derivados, carne e gordura de mamíferos ruminantes, resultantes da biohidrogenação de AGPI devido a microorganismos existentes no rúmen desses animais (PADOVESE, MANCINI FILHO, 2002; JAKOBSEN et al., 2008). Além da ocorrência natural, os AGT são formados industrialmente durante a hidrogenação parcial de óleos vegetais ou de peixe, quando um hidrogênio é adicionado à dupla ligação carbono-carbono dos AG na presença de catalisadores, convertendo óleos vegetais líquidos em gorduras semi-sólidas e também durante aquecimento extremo de óleos, o qual é denominada fonte doméstica de produção de AGT (MOZAFFARIAN et al., 2006; BROUWER, WANDERS, KATAN, 2010; MENAA et al., 2013).

O processo de hidrogenação parcial concede propriedades físicas tais como: maior ponto de fusão e estado físico semi-sólido a temperatura ambiente. Essas mudanças aumentam a estabilidade oxidativa conferindo maior resistência frente à deteriorização dos sabores e aromas, melhorando a estabilidade das gorduras durante a fritura aumentando a crocância e prolongando a vida de prateleira dos alimentos (CURI, 2002; TARRAGO-TRANI et al., 2006; ECKEL et al., 2007).

Nesse ponto de vista, até o início do século XX os AGT ofereciam vantagens práticas para o fabricante e ao consumidor, sendo encontrados em quantidades variadas em diferentes tipos de alimentos processados (DECSI, BOEHM, 2013). Entretanto estudos epidemiológicos começaram a evidenciar que o consumo de

AGT estava relacionado a diversas patologias causando efeitos deletérios a saúde humana (MENAA et al., 2013; NESTEL, 2014; THOMPSON, MINIHANE, WILLIAMS, 2011; BHARDWAJ, PASSI, MISRA, 2011; SMITH et al., 2009). Em vista disso, muitos esforços tem sido realizados na tentativa de diminuir e/ou eliminar os AGT dos alimentos em vários países (REMIG et al. 2010; MOZAFFARIAN, 2010; DOWNS, THOW, LEEDER, 2013), tornando-se de grande importância elucidar os efeitos a longo prazo do consumo desse tipo de AG.

1.2 Desenvolvimento cerebral e ácidos graxos

O sistema nervoso central (SNC) é composto por diferentes lipídeos e já está bem estabelecido que níveis dietéticos balanceados desses AG são necessários para o desenvolvimento estrutural, metabólico e da integridade do cérebro. Nesse sentido há uma grande preocupação com a dieta materna e ao longo da vida do recém-nascido, pois através da placenta, a mãe é a única fonte de nutrientes ao feto (RAO et al., 2007; INNIS, 2007; KOLETZKO et al., 2012; DECSI, BOEHM, 2013), tornando a dieta um assunto relevante no campo da saúde pública, em vista de que o cérebro está em constante desenvolvimento (YOUDIM, MARTIN, JOSEPH, 2000; KARR, ALEXANDER, WINNINGHAM, 2011; ANJOS et al., 2013).

O desenvolvimento cerebral inicia-se 18 dias após a fertilização e o cérebro é o órgão que possui o desenvolvimento mais lento, continuando esse processo por muitos anos após o nascimento, além disso, o cérebro apresenta um elevado teor de lipídeos na sua constituição correspondente a 50% do seu peso seco, sendo 25% desses AGE, os quais são requeridos em aporte adequado para manutenção de sua integridade estrutural e de suas funções fisiológicas (MARTEINSDOTTIR et al., 1998).

Estudos com humanos revelam que durante a gestação, o metabolismo materno sofre adaptações para garantir o suprimento de nutrientes ao feto, dessa forma garantindo o crescimento adequado (CETIN, ALVINO, CARDELLICCHIO, 2009; DECSI, BOEHM, 2013; MENNITTI et al., 2015). Em relação ao metabolismo lipídico, durante o primeiro trimestre de gravidez, a gestante acumula AG, sendo este considerado um período anabólico. Já no terceiro trimestre de gestação, o feto

intensifica a necessidade de nutrientes para suprir o seu crescimento e o metabolismo materno é alterado a uma condição catabólica (HERRERA et al., 2006). Assim, no período embrionário e pós-natal, a elevada acumulação de AGPI ocorre principalmente durante o último trimestre de gestação e até os 2 anos de idade após o nascimento em humanos (CLANDININ et al., 1980; MARTINEZ, 1992; MCCANN, AMES, 2005; GIBSON, MUHLHAUSLER, MARIA MAKRIDES, 2011), e até os primeiros 15 dias após o nascimento em ratos (DOBBING, SANDS, 1979).

Em vista disso, são nesses períodos que ocorrem os processos de neurodesenvolvimento mais importantes como a gênese sináptica, mielinização, organização de sistemas neurotransmissores e arborização dendrítica em regiões como o hipocampo, o córtex e estriado (SALIBA, MARRET, 2001; MORGANE, MOKLER, GALLER, 2002; ALMEIDA et al., 2002; LEVITT, 2003; GEORGIEFF, INNIS, 2005). Assim, o desenvolvimento e a manutenção das funções psicomotoras e cognitivas durante esse período em especial e também ao longo da vida sofrem influência da composição da dieta, visto que o cérebro encontra-se especialmente vulnerável a quaisquer deficiências nutricionais, devido a rapidez em que esses processos ocorrem, não somente para o desenvolvimento morfológico, mas também para a neuroquímica e neurofisiologia cerebral (WAUBEN et al., 2001; NELSON et al., 2002; ANJOS et al., 2013).

1.3 O consumo de ácidos graxos e o desenvolvimento de doenças

A associação entre o impacto da dieta com AG e riscos de desenvolvimento de doenças que afetam o SNC é um assunto ainda complexo e muitas evidências continuam sendo acumuladas. Vários estudos epidemiológicos têm reportado baixas concentrações plasmáticas de AGE como o DHA e o eicosapentaenóico (EPA, 20:5*n*-3) em indivíduos com esquizofrenia, déficits de atenção, dislexia, desordens de personalidade, depressão e transtorno bipolar (AMMINGER et al., 2010; BOS et al., 2015; KIDD, 2007; PEET, STOKES, 2005; LIN, HUANG, SU, 2010; SAUNDERS et al., 2015). Em vista disso, dietas ricas em AG da série *n*-3 estão relacionadas com efeitos benéficos sobre a ansiedade, depressão, déficits cognitivos, estresse e

distúrbios neuropsiquiátricos (JACKA, 2010; FERRAZ et al. 2011; MORIGUCHI, HARAUMA, SALEM JR., 2013; MISCHOULON, FREEMAN, 2013).

Estudos experimentais e epidemiológicos sobre os efeitos específicos dos AGT provenientes de ruminantes ainda não estão esclarecidos, mas eles podem ser completamente diferenciados dos AGT formados industrialmente (JAKOBSEN et al., 2008, GANGULY, PIERCE, 2015). Da mesma forma que há grande controvérsia sobre seu metabolismo, absorção e acúmulo no organismo (MANCINI, CHEMIN, 1996; DECSI, BOEHM, 2013). Sabe-se que o consumo elevado de AGT produzidos industrialmente causam efeitos deletérios a saúde humana, e estudos com humanos e animais relacionam o elevado consumo de AGT com alto risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares como aterosclerose e doença coronariana (MENAA et al., 2013; NESTEL, 2014; GANGULY, PIERCE, 2015), síndrome metabólica (MICHA, MOZAFFARIAN, 2009, SOUZA et al. 2015), obesidade (THOMPSON, MINIHANE, WILLIAMS, 2011), diabetes mellitus tipo 2 (BHARDWAJ, PASSI, MISRA, 2011), câncer (SMITH et al., 2009), inflamação (MOZAFFARIAN et al., 2004; PIMENTEL et al., 2012), infertilidade em mulheres (CHAVARRO et al. 2007), aumento do dano oxidativo na pele induzido por radiação ultravioleta (BARCELOS et al., 2013, 2014, 2015), modificações nos níveis de neurotransmissores e na fluidez da membrana cerebral (ACAR, 2003).

Entretanto, estudos evidenciando os efeitos dos AGT no SNC são mais recentes e ainda poucos, (ACAR, 2003; COLLISON et al. 2010; SOUZA, ROCHA, CARMO, 2012; HOLT et al., 2015) e o nosso grupo de pesquisa tem demonstrado o envolvimento do consumo prolongado de AGT com distúrbios do movimento (TEIXEIRA et al., 2011, 2012; PASE et al., 2014), estresse (PASE et al. 2013), preferência por drogas de abuso (KUHN et al., 2013, 2015a,b), comportamento hiperativo (PASE et al., 2015) e também com o favorecimento de comportamentos relacionados a fase maníaca do transtorno bipolar (TREVIZOL et al., 2011, 2013, 2015a,b; DIAS et al., 2015) em animais.

Dessa forma, como ocorre a transferência de AGT ao feto via placenta e no período pós-natal essa transferência ocorre via aleitamento (HAGGARTY, 1997; CARLSON et al., 1997; INNIS, 2007; WANDALL, 2008), períodos onde o cérebro é bastante vulnerável a quaisquer alterações nutricionais e ainda na perspectiva perinatal, há estudos que relatam que os AGT interferem na disponibilidade dos AGPI (INNIS,PINSK, JACOBSON, 2006) o que deve ser levado em consideração

pois esses são de fundamental importância para o neurodesenvolvimento. Torna-se importante investigar a influência desde a suplementação materna com GVH, rica em AGT, no desenvolvimento de desordens neuropsiquiátricas na idade adulta de proles de segunda geração. Nesse ponto de vista, é importante o conhecimento dos efeitos causados pelo consumo crônico de AGT que até mesmo em pequenas quantidades são capazes de exercer efeitos deletérios a longo prazo afetando o funcionamento do SNC diferenciadamente de acordo com a área cerebral avaliada (TREVIZOLET et al., 2015a,b; DIAS et al., 2015).

1.4 Transtorno bipolar

Os distúrbios mentais e neurológicos são graves problemas de saúde pública, devido a incapacitação de pessoas diagnosticadas nos últimos anos e principalmente devido a sua etiologia desconhecida (COLLINS et al., 2011). Dentre esses distúrbios, o transtorno bipolar (TB) é uma doença mental crônica, caracterizada por anormalidades no humor que costumam ser denominados de transtornos afetivos (STAHL, 2014). A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera o TB como uma das dez principais causas de incapacitação do mundo e está associada a diversas comorbidades (KUPFER, 2005; KAPCZINSKI et al., 2009; MERIKANGAS et al., 2011), acometendo cerca de 2,2% da população mundial. Considerando formas mais brandas do espectro bipolar, a prevalência pode chegar até 8% da população e estima-se que 15 milhões de brasileiros sejam portadores do TB (ABTB, 2012).

Classicamente, o termo bipolar expressa dois pólos do humor ou de estados afetivos opostos que se manifestam como episódios depressivos alternando com episódios de mania (euforia), em diversos graus de intensidade. Seu curso clínico é crônico e caracterizado por períodos de exacerbação dos sintomas como episódios agudos, que podem estar intercalados com períodos sub-sindrômicos e períodos de remissão da doença (eutimia) (CALABRESE, SCAPAGNINI, GIUFFRIDA-STELLA, 2003; FLECK, SHEAR, STRAKOWSKI, 2005; CONNOLLY, THASE, 2011).

O diagnóstico de TB baseia-se pela ocorrência de pelo menos um episódio maníaco ou hipomaníaco durante a vida, além disso, o episódio deve ser

suficientemente severo para causar prejuízo significativo no âmbito familiar, social ou ocupacional, ou ter presença de sintomas psicóticos com necessidade de hospitalização (MÜLLER-OERLINGHAUSEN, BERGHÖFER, BAUER, 2002). Nos episódios depressivos, além do humor depressivo ou irritável, pode ocorrer alteração do ânimo, desinteresse ou falta de prazer nas atividades habituais, falta de concentração, esquecimentos, dificuldade para tomar decisões, isolamento social, perda ou aumento de apetite, sentimentos de culpa, pensamentos de morte e de suicídio, comprometendo a vida como um todo. Nos episódios de mania (euforia), além da exaltação do humor (eufórico, expansivo ou irritável), pode ocorrer um aumento da energia com diminuição da necessidade do sono, agitação psicomotora, aumento da autoconfiança e grandiosidade, aceleração do pensamento com fuga de idéias, distraibilidade, fala rápida e difícil de ser interrompida com freqüente mudança de assunto, alteração do comportamento dirigido para atividades prazerosas, frequentemente imprudentes ou perigosas, maior interesse sexual, desinibição exagerada e delírios em casos de mania mais graves (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O estabilizador do humor classicamente utilizado para o tratamento do transtorno bipolar é o lítio, que vem sendo utilizado há mais de 50 anos. Ele é efetivo nos episódios maníacos e na manutenção das remissões particularmente dos episódios maníacos, e em menor grau, nos episódios depressivos. Em relação a fase maníaca, outras drogas anticonvulsivantes como o valproato, a carbamazepina e a lamotrigina também são utilizadas devido a sua capacidade de impedir oscilações do humor independente da etiologia (STAHL, 2014). Além disso, muitos pacientes apresentam diversos efeitos colaterais, como de ganho de peso e acne severa levando ao abandono do tratamento (DENNEHY et al., 2005).

A fisiopatologia do TB ainda não está elucidada, acredita-se que esteja relacionada a diversas vias, pois estudos tem demonstrado sua relação com a genética, às vias neuro-hormonais, vias de transdução de sinal, regulação da expressão gênica (ZARATE, SINGH, MANJI, 2006), alterações nas vias de sinalização que regulam a neuroplasticidade e a sobrevivência celular (EINAT et al., 2003; MANJI et al., 2003; GOULD et al., 2004; PICCHINI et al., 2004; GRANDE et al., 2010) inflamação (BERK et al., 2011; BAZINET, 2009) e estresse oxidativo (KULOGLU et al., 2002; ZARATE, SINGH e MANJI, 2006; STECKERT et al., 2010; BERK et al., 2011).

1.4.1 Transtorno bipolar e suas repercussões funcionais a nível cerebral

Como a etiologia do TB é desconhecida, dentre as diversas hipóteses propostas na tentativa de elucidar sua neurobiologia, estudos sugerem que essa doença pode estar associada a um desequilíbrio na neurotransmissão monoaminérgica (GREENGARD, 2001; STAHL, 2014). A dopamina (DA) é um importante neurotransmissor que está envolvido na cognição, humor e funções motoras cerebrais (SIBLEY, MONSMA, 1992; MISSALE et al., 1998). Assim, acredita-se que a excessiva neurotransmissão dopaminérgica está envolvida no desenvolvimento da mania e o oposto na depressão (BERK et al., 2007).

Dessa forma, cada sintoma da mania e depressão estão hipoteticamente associados ao processamento ineficiente da informação em diversos circuitos cerebrais e dependendo da área cerebral se relaciona com sintomas diferentes. Dentre as vias dopaminérgicas, a via mesolímbica (Figura 2) desempenha um papel importante em vários comportamentos relacionados ao TB. Essa via projeta-se dos corpos celulares dopaminérgicos na área tegmental ventral do tronco encefálico até terminais axônicos em uma das áreas límbicas do cérebro, o *nucleus accumbens* no estriado ventral, uma parte do sistema límbico do cérebro que se acredita estar envolvida em muitos comportamentos emocionais, como sensação de prazer, euforia, motivação e recompensa (STAHL, 2014). Em vista disso, acredita-se que a impulsividade e a tomada de decisões arriscadas, que são características do TB durante a fase maníaca, estão relacionadas a alterações dos impulsos nervosos que partem do estriado e chegam ao córtex pré-frontal, o qual está relacionado as funções executoras, assim como na cognição (SWANN, et al., 2009; MASON et al., 2014; FLECK et al., 2012). Assim torna-se importante avaliar as alterações que ocorrem no estriado, visto que a maioria dos estudos relacionados ao TB avaliam áreas cerebrais como córtex pré-frontal e hipocampo (CHEPENIK et al. 2012; DELL'OSSO et al., 2015).

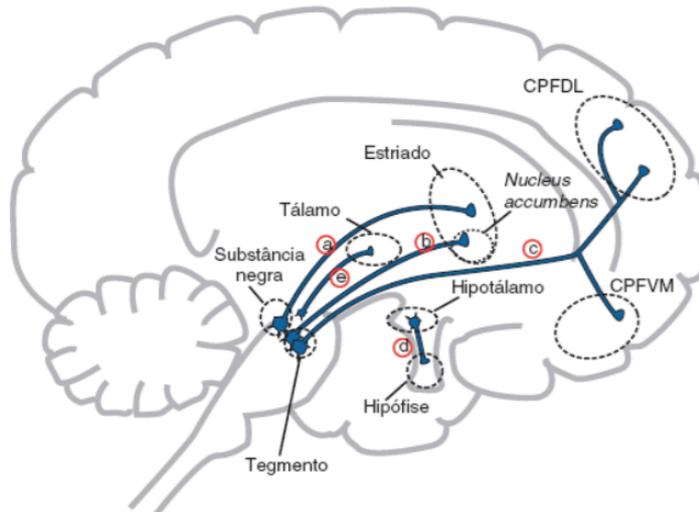


Figura 2. Vias dopaminérgicas no cérebro (Fonte: STAHL, 2014). (a) via nigroestriatal, (b) via mesolímbica, (c) via mesocortical, (d) via tuberoinfundibular e (e) via de múltiplos locais, ainda com função não elucidada.

A hipótese dopaminérgica é bastante estudada porque está relacionada a diversas outras vias que se interrelacionam e são propostas para explicar as alterações neuroprogressivas do TB (ZARATE, SINGH, MANJI, 2006; GRANDE et al., 2010; BERK et al., 2011; STECKERT et al., 2010). Considerando o potencial da DA em afetar o funcionamento do SNC, da forma em que há um aumento da atividade dopaminérgica, os níveis elevados de DA são uma fonte para produção de espécies reativas (ER) no cérebro (REES et al., 2007).

As ER são átomos ou moléculas de alta instabilidade, meia-vida curta que rapidamente reagem podendo danificar proteínas, lipídeos e DNA (HALLIWELL, GUTTERIDGE, 2007; YU, ANDERSON, 1997). Mecanicamente, a DA pode ser metabolizada via enzima monoamina oxidase (MAO) resultando na produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ácido dihidroxifenilacético ou pode sofrer uma hidroxilação não enzimática na presença do íon ferro (Fe^{2+}) e H_2O_2 levando a formação de seu metabólito tóxico 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (GRAHAM et al., 1978, CHIUEH et al., 1992). Ambas as vias possuem potencial para causar uma disfunção celular, gerando uma elevada produção de ER e metabólitos tóxicos, os quais podem depletar as defesas antioxidantes levando ao estresse oxidativo (EO) cerebral (BERK et al., 2011). Nesse sentido, é importante enfatizar que o dano oxidativo aos fosfolipídeos de membrana podem levar a alterações na fluidez e induzir a morte celular (MAHADIK et al., 2001). Em vista disso, a mania tem sido

associada com a atividade diminuída da enzima Na^+/K^+ ATPase, que é uma enzima responsável pelas trocas iônicas de membrana, além de ser bastante sensível as espécies reativas, possuindo um importante papel na patogênese do TB (FOLMER et al, 2004; HERMAN, HOUGLAND, EL-MALLAKH, 2007).

As bases biológicas do TB bipolar mostram ser um quadro complexo de interação entre cascatas de sinalização intracelular envolvidas na neuroplasticidade e sobrevivência neuronal, bem como a relação destes com fatores ambientais e suas consequências para o organismo (KAPCZINSKI, 2009; BENSON et al., 2014). Em vista disso, uma outra via que sofre influência no TB é o gene-alvo do fator neurotrófico do encéfalo (BDNF) (STAHL, 2014). Estudos clínicos apresentam resultados não homogêneos em relação as concentrações plasmáticas de BDNF durante as diversas fases do TB. Barbosa et al. (2010) relatou níveis plasmáticos aumentados de BDNF em pacientes durante a fase da mania e a fase de eutimia, com 10 ou mais anos de diagnóstico da doença. Já Tramontina et al. (2009) relata níveis plasmáticos diminuídos de BDNF em pacientes durante a fase maníaca quando comparados com controles saudáveis.

Dessa forma, o BDNF e sua cascata de sinalização constituem um outro alvo proposto para o TB, como local de possível falha na transdução de sinais pelas monoaminas. O BDNF, pertencente a família das neurotrofinas, desempenha um papel importante em uma ampla variedade de processos neurais durante o desenvolvimento de animais e humanos (POST, 2007). Inicialmente, o BDNF é importante para os processos de neurogênese, sobrevivência neuronal e maturação normal das vias de desenvolvimento neurais. Já em adultos, o BDNF é importante para a plasticidade sináptica e crescimento dendrítico, assim alterações nessas neurotrofinas são bem documentadas no curso do TB (KIM et al., 2009).

A expressão do gene do BDNF pode ser regulada por mecanismos epigenéticos, ou seja, mecanismos que não envolvam alterações na sequência de nucleotídeos, como por exemplo a metilação do DNA ou uma modificação na histona. Adicionalmente, liberação de BDNF pode ser constitutiva ou mais frequente regulada por estímulos, o que pode ser um importante fator na regulação das desordens do humor (WATERHOUSE, XU, 2009). Em relação a síntese e liberação dessa neurotrofina, a nível nuclear, podem ser produzidas diferentes transcrições do RNA mensageiro (RNAm) do BDNF que estão prontas para serem transcritas do núcleo para o citoplasma. Já no retículo endoplasmático essa molécula é traduzida

para a forma de pró-BDNF, o recém sintetizado pró-BDNF se dirige ao complexo de Golgi e pela ação de endoproteases é clivado em BDNF maduro. As vesículas contendo BDNF fundem-se a membrana, num processo dependente de cálcio e o BDNF é liberado para o meio intracelular (LU, PANG, WOO, 2005; GRANDE et al. 2011).

A diferenciação dos efeitos das formas de pró-BDNF e BDNF maduro são de grande importância porque essas moléculas possuem ações biológicas distintas por atuarem em diferentes receptores (LU, PANG, WOO, 2005). A ligação do BDNF maduro ao receptor de tirosina quinase B (TrKB) é responsável por efeitos benéficos, como por exemplo eficiência sináptica, conectividade neuronal e neuroplasticidade. Entretanto a ligação do pró-BDNF ao receptor pan-neurotrófico (p75^{NTR}) está relacionada a mecanismos de apoptose celular (GRANDE et al., 2011). Além disso, alterações nas neurotrofinas parecem ocorrer ao mesmo tempo que ocorrem alterações em outros biomarcadores, incluindo marcadores de estresse oxidativo (KIM et al., 2007). Nesse sentido, o uso de modelos animais para tentar elucidar as alterações que ocorrem nessas vias que se interrelacionam são de grande importância para o melhor entendimento de alvos moleculares do TB.

1.4.2 Modelo animal de mania

O TB é uma doença desafiadora no sentido de desenvolver um modelo animal adequado. Até o presente momento, não existe um modelo animal ideal para o estudo desse transtorno (MACHADO-VIEIRA, KAPCZINSKI, SOARES, 2004; GOULD, EINAT, 2007; GHEDIM et al., 2012; BRUNING et al., 2012, DA-ROSA et al., 2012), uma vez que apresenta padrão crônico e oscilatório (mania, depressão e estados mistos). Conseqüentemente, tem sido desenvolvidos modelos animais que mimetizam determinados aspectos do quadro clínico do TB. Sendo assim, os modelos animais de mania geralmente avaliam a atividade locomotora, a agressividade, comportamento de risco ou recompensa (EINAT, KOFMAN, BELMAKER, 2000; MACHADO-VIEIRA, KAPCZINSKI, SOARES, 2004).

O modelo de hiperatividade induzido por psicoestimulantes (usualmente anfetamina e cocaína) é considerado um modelo animal de mania bem estabelecido

e amplamente utilizado (NESTLER et al., 2002; GOULD et al., 2004; FREY et al., 2006 a,b,c, VALVASSORI et al., 2011; TREVIZOL et al., 2013, 2015a,b; DIAS et al., 2015) na busca de elucidar alvos bioquímicos e moleculares para o entendimento desse transtorno.

A anfetamina (ANF) aumenta significativamente a concentração de DA na fenda sináptica, principalmente por facilitar a liberação de DA das vesículas pré-sinápticas, mas também por bloquear a recaptação de DA a partir dos transportadores neuronais pré-sinápticos (SULZE et al., 1995). Este aumento de DA, leva a um processo de estresse oxidativo, conforme descrito anteriormente, nos lipídeos de membranas celulares, bem como a oxidação de cadeias de aminoácidos das proteínas e danificam o DNA, RNA e outras biomoléculas vitais (FINKEL, HOLBROOK, 2000) mimetizando os sinais da mania em animais (FREY et al., 2006a,b,c).

Nesse sentido, levando em consideração a etiologia desconhecida do TB, torna-se importante avaliar através deste modelo animal de mania a influência da suplementação crônica com GVH sobre alterações bioquímico-moleculares em ratos de segunda geração.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar os efeitos bioquímico-moleculares da suplementação de gordura vegetal hidrogenada, rica em ácidos graxos *trans*, sobre o sistema nervoso central de ratos expostos a um modelo animal de mania.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a influência da suplementação crônica com gordura vegetal hidrogenada sobre a incorporação de diferentes ácidos graxos no estriado de ratos machos adultos de 2^a geração;
- Observar a influência da suplementação crônica com gordura vegetal hidrogenada sobre o estriado de ratos machos adultos de 2^a geração, expostos ou não ao modelo animal de mania induzido por anfetamina, sobre:
 - o dano oxidativo à proteínas;
 - a atividade da enzima Na⁺/K⁺ ATPase;
 - expressão do RNA mensageiro do BDNF.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Os resultados que fazem parte desta dissertação apresentam-se sob a forma de um artigo científico, que se encontra a seguir estruturado. Os itens Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Referências, encontram-se inclusos no próprio artigo, o qual está disposto no formato em que foi publicado.

3.1 Artigo Científico

Lifelong consumption of *trans* fatty acids promotes striatal impairments on Na⁺/K⁺ ATPase activity and BDNF mRNA expression in an animal model of mania.

Verônica T. Dias^a, Fabíola Trevizol^{a*}, Raquel C.S. Barcelos^a, Fabio T. Kunh^a, Katiane Roversi^a, Karine Roversi^d, Alessandra J. Shuster^d, Camila S. Pase^a, Ronaldo Golombieski^e, Tatiana Emanuelli^{ac}, Marilise E. Bürger^{ab*}

Periódico: Brain Research Bulletin

Status: Publicado

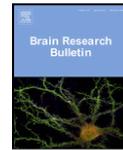
Licença da Elsevier para utilização deste conteúdo publicado

Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Brain Research Bulletin
Licensed content title	Lifelong consumption of trans fatty acids promotes striatal impairments on Na ⁺ /K ⁺ ATPase activity and BDNF mRNA expression in an animal model of mania
Licensed content author	Verônica T. Dias, Fabíola Trevizol, Raquel C.S. Barcelos, Fabio T. Kunh, Katiane Roversi, Karine Roversi, Alessandra J. Schuster, Camila S. Pase, Ronaldo Golombieski, Tatiana Emanuelli, Marilise E. Bürger
Licensed content date	September 2015
Licensed content volume number	118
Licensed content issue number	n/a
Number of pages	4
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Title of your thesis/dissertation	INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE GORDURA VEGETAL HIDROGENADA NO ESTRIADO DE RATOS DE SEGUNDA GERAÇÃO SUBMETIDOS A UM MODELO DE MANIA.
Expected completion date	Nov 2015
Estimated size (number of pages)	50
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Customer Tax ID	BR1094450952
Permissions price	0.00 USD
VAT/Local Sales Tax	0.00 USD / 0.00 GBP
Total	0.00 USD



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Research Bulletin

journal homepage: www.elsevier.com/locate/brainresbull

Research report

Lifelong consumption of *trans* fatty acids promotes striatal impairments on Na⁺/K⁺ ATPase activity and BDNF mRNA expression in an animal model of mania



Verônica T. Dias^a, Fabíola Trevizol^{a,**}, Raquel C.S. Barcelos^a, Fabio T. Kunh^a,
Katiene Roversi^a, Karine Roversi^d, Alessandra J. Schuster^d, Camila S. Pase^a,
Ronaldo Golombieski^e, Tatiana Emanuelli^{a,c}, Marilise E. Bürger^{a,b,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), RS, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, UFSM, RS, Brazil

^c Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia dos Alimentos, UFSM, RS, Brazil

^d Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFSM, RS, Brazil

^e Departamento de Ciências Naturais e Exatas, UFSM, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 May 2015

Received in revised form

14 September 2015

Accepted 17 September 2015

Available online 21 September 2015

Keywords:

Trans fat supplementation

Amphetamine

Mania animal model

Second generation

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the toxicity of chronic consumption of processed foods that are rich in *trans* fat on the lipid composition of brain membranes, as well as its functional repercussions.

Methods: A second generation of male rats born from mothers and grandmothers supplemented with soybean oil (SO—C, an isocaloric control group) or hydrogenated vegetable fat (HVF, rich in TFA) (3 g/kg; p.o.) were kept under oral treatment until 90 days of age, when they were exposed to an AMPH-induced model of mania.

Results: The HVF group presented 0.38% of TFA incorporation in the striatum, affecting Na⁺/K⁺ ATPase activity, which was decreased per se and following AMPH-exposure. The HVF group also showed increased protein carbonyl (PC) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA levels after AMPH administration, while these oxidative and molecular changes were not observed in the other experimental groups. Additionally, a negative correlation between striatal Na⁺/K⁺ ATPase activity and PC levels ($r^2 = 0.49$) was observed.

Conclusion: The prolonged consumption of *trans* fat allows TFA incorporation and increases striatal oxidative status, thus impairing the functionality of Na⁺/K⁺-ATPase and affecting molecular targets as BDNF mRNA. We hypothesized that the chronic intake of processed foods (rich in TFA) facilitates the development of neuropsychiatric diseases, particularly bipolar disorder.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Literature has shown a vital influence of the diet during the gestational and neonatal periods, whose content may exert a prolonged influence on brain health status (Anjos et al., 2013). Nowadays, several efforts have been made to reduce and/or eliminate *trans* fatty acids (TFA) from foods in several countries (Remig

et al., 2010; Mozaffarian, 2010; Downs et al., 2013), mainly due to their considerable influence on the development of cardiovascular diseases. From this point of view, it is important to know that *trans* fat consumption, even in small amounts, is able to exert long-term deleterious influences, also affecting the functioning of the central nervous system (CNS) in addition to the peripheral damage already described. In fact, recent studies of our group have shown significant impairments in the central nervous system (CNS) caused by *trans* fat (Trevizol et al., 2013, 2015a,b; Kuhn et al., 2015; Pase et al., 2015; Dias et al., 2015). This Western eating habit favors brain incorporation of TFA in the neural membranes, thus facilitating the development of neuropsychiatric conditions (Trevizol et al., 2015a,b; Dias et al., 2015) and its consequent incorporation in the CNS is currently a matter of concern in public health.

* Corresponding author at: Departamento de Fisiologia e Farmacologia, CCS Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, CCS Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil.

** Corresponding author at: Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, CCS Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil.

E-mail addresses: fatrevizol@yahoo.com.br (F. Trevizol), mariliseeb@yahoo.com.br (M.E. Bürger).

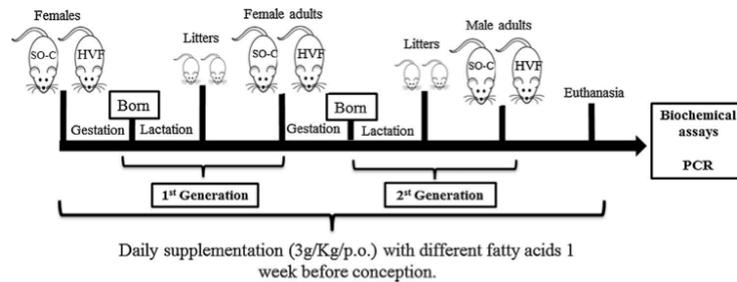


Fig. 1. Experimental design. Abbreviations: SO–C: soybean oil-control; HVF: hydrogenated vegetable fat.

Bipolar disorder (BD) is a highly debilitating disease (Merikangas et al., 2011) and there is an increased need for research into its etiology, which remains unknown. While the hippocampus and prefrontal cortex have been widely studied as brain areas potentially affected by BD, few studies considered the striatum in this condition. A recent clinical study (Mason et al., 2014) associated ventral-fronto-striatal areas with impulsivity and risk decision-making in BD patients, while striatal activation has been implicated in the hedonic impact of risk and reward. Furthermore, changes in intracellular pathways related to oxidative status, neuronal transmission and plasticity have been linked to neuropsychiatric diseases, including BD (Mason et al., 2014).

In this line of evidence, as fatty acids (FA) are vital to brain membranes, thus affecting their morphology, neurophysiology and neurotransmission (Anjos et al., 2013), we assumed that the presence of TFA in the brain neural membranes could affect those pathways. Indeed, here we have shown for the first time that dietary *trans* fat supplementation during two sequential generations of animals was able to cause oxidative, functional and molecular impairments in the striatum, following an animal model of mania.

2. Material and methods

All animal procedures were approved by the Ethics Committee of Animal Use of the Federal University of Santa Maria. Rats were kept in Plexiglas cages with access to food and water *ad libitum* in a room with controlled temperature. To perform this trial, second generation male Wistar rats were orally supplemented with soybean oil (SO–C, isocaloric control group) or HVF (rich in TFA) until 90 days of age, when they were submitted to an amphetamine (AMPH)-induced model of mania (Fig. 1). The detailed experimental protocols and the fatty acids (FA) profile of each supplementation were described elsewhere (Trevizol et al., 2015a). Animals were anesthetized (sodium pentobarbital, 50 mg/kg body weight *ip*) and euthanized by cervical decapitation. The striatum was dissected out for assessment of FA profile (Trevizol et al., 2015b), protein carbonyl (PC) levels estimation (Trevizol et al., 2015a), Na⁺/K⁺ ATPase activity (Muszbek et al., 1977) and BDNF (brain-derived neurotrophic factor) mRNA expression (Trevizol et al., 2015b). Results are presented as mean ± S.E.M. and analyzed by two-way ANOVA followed by Duncan's post hoc test. The significance level was set as $p < 0.05$.

3. Results

As shown in Table 1, an incorporation of C18:1 *n*-9t, totaling 0.38% ΣTFA in the striatum, was found exclusively in the HVF group. In addition, HVF supplementation increased ΣSFA and decreased ΣMUFA in relation to SO–C group.

Table 1

Fatty acid composition of second generation of rat's striatum supplemented with different oil/fat. (% Of total fatty acids identified).

Fatty acid	Mean (±SEM) SO–C	HVF
C16:0	17.37 ± 0.45	19.01 ± 0.42*
C18:0	19.02 ± 0.34	19.53 ± 0.25
Σ SFA	40.60 ± 0.67	43.09 ± 0.98*
C16:1 <i>n</i> -7	0.66 ± 0.05	0.72 ± 0.05
C18:1 <i>n</i> -9	18.44 ± 0.65	20.10 ± 0.75
C18:1 <i>n</i> -7	4.16 ± 0.33	3.18 ± 0.31*
C18:1 <i>n</i> -9t	n.d.	0.38 ± 0.08*
C20:1 <i>n</i> -9	3.42 ± 0.49	2.49 ± 0.09
Σ MUFA	36.59 ± 0.67	33.82 ± 0.58*
C18:2 <i>n</i> -6	1.96 ± 0.11	2.06 ± 0.21
C20:4 <i>n</i> -6	7.76 ± 0.16	8.16 ± 0.12
C22:4 <i>n</i> -6	3.26 ± 0.16	3.20 ± 0.20
C22:5 <i>n</i> -6	0.55 ± 0.02	0.78 ± 0.05*
C22:5 <i>n</i> -3	0.14 ± 0.00	0.11 ± 0.00*
C22:6 <i>n</i> -3	8.37 ± 0.22	8.31 ± 0.02
Σ PUFA	22.80 ± 0.39	23.52 ± 0.09
<i>n</i> -3	8.55 ± 0.20	8.68 ± 0.06
<i>n</i> -6	14.20 ± 0.24	14.65 ± 0.32
Σ TFA	n.d.	0.38 ± 0.08*
<i>n</i> -6/ <i>n</i> -3 ratio	1.66 ± 0.03	1.68 ± 0.03

The following fatty acids were found at concentrations lower than 0.5% and for this reason are not shown: C18:2n6t, C18:3n6, C21:0, C20:3n3, C20:5n3, C22:2n6, C23:0. SFA: saturated fatty acids; MUFA: monounsaturated fatty acids; PUFA: polyunsaturated fatty acids; TFA: trans fatty acids.

* Indicate significant difference between SO–C and HVF group ($P < 0.05$).

Post-hoc test showed that the AMPH administration significantly increased PC levels in HVF group compared to SO–C group (Fig. 2).

HVF-supplemented animals presented decreased Na⁺/K⁺ ATPase activity per se and following AMPH administration in relation to SO–C group, while AMPH administration reduced the enzyme activity only in HVF group (Fig. 2).

Post-hoc test revealed that AMPH administration increased striatal BDNF mRNA expression only in HVF group (Fig. 2). Additional analyses revealed a significant negative correlation between Na⁺/K⁺ ATPase activity and PC levels (Fig. 3).

4. Discussion

The brain undergoes continuous structural remodeling in response to signals originating from inside and outside of the body. During the developmental period, brain areas are drastically modified by dietary content, which may impair their physiologic functions. In view of this, the unknown etiology of neuropsychiatric

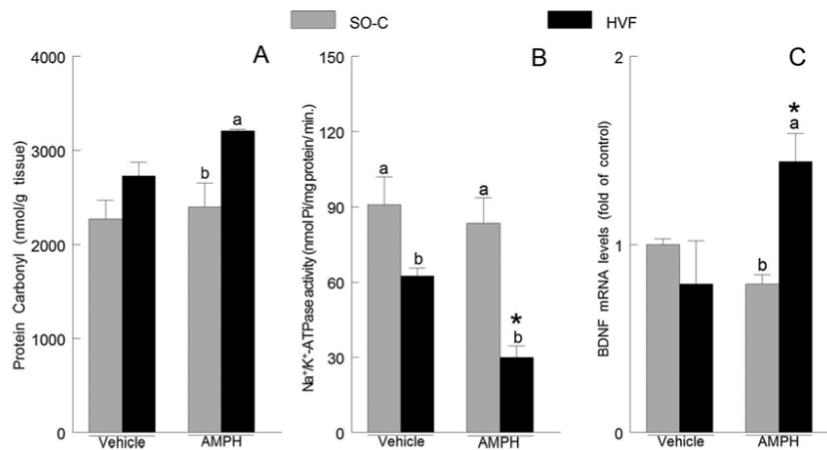


Fig. 2. Striatal protein carbonyl levels estimation (A), Na⁺/K⁺ ATPase activity (B) and BDNF mRNA expression (C) of a second generation of rats supplemented with SO-C or HVF until adulthood when they were injected with AMPH (4 mg/kg) or vehicle for 14 days. Data are expressed as mean \pm S.E.M. Abbreviations: SO-C: soybean oil-control; HVF: hydrogenated vegetable fat. Different lowercase letters indicate differences between supplementations in the same drug treatment ($P < 0.05$). * Indicates significant differences from vehicle in the same supplementation ($P < 0.05$).

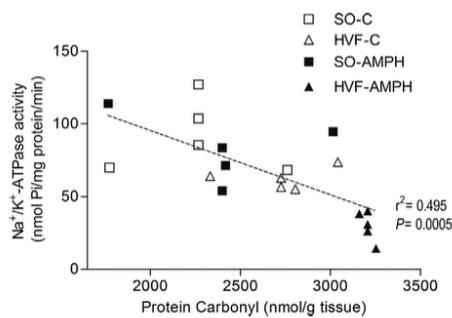


Fig. 3. Correlation analysis between Na⁺/K⁺ ATPase activity and PC levels estimation in striatum of rats of a second generation supplemented with SO-C or HVF until 90 days of age, when they were injected with AMPH (4 mg/kg) or vehicle for 14 days. Statistical analysis revealed the following $P = 0.0005$ significance levels for the $r^2 = 0.49$ value.

disorders could be related, at least in part, to bad dietary habits, as most of the lipid content is concentrated in the neuronal membrane phospholipids.

TFA, which are present in processed foods, have become a source of concern due to their brain incorporation, which has been associated to neuropsychiatric damage, as observed in animals of first generation (Trevizol et al., 2013). In order to assess long-term brain impairments, additional studies were performed with animals from second generation (Trevizol et al., 2015a,b). In the present study we are showing TFA effects on the striatum since this brain area is related as well to bipolar disorder and other neuropsychiatric disorders (Merikangas et al., 2011; Suarez et al., 2014).

Our findings showed a significant incorporation of 0.38% of C18:1 *n*-9t (*trans* elaidic acid) in the striatum of HVF-supplemented rats. We believe that such presence could be a key factor to the impairments observed here, such as decreased activity of Na⁺/K⁺ ATPase in striatum. In fact, this membrane-bound enzyme regulates the ionic gradient in brain cell membranes directly involved

in BD-related neuronal transmission (Srinivasarao et al., 1997). In line with our findings, a higher fluidity of neural membranes, which has been related to increased unsaturated/saturated ratio, has been pointed as responsible for optimal Na⁺/K⁺ ATPase activity (Srinivasarao et al., 1997). On the other hand, HVF supplementation showed an inverse influence in these parameters, enabling us to infer that TFA may reduce phospholipid membrane fluidity in the striatum. Reinforcing these findings, we found a negative correlation between Na⁺/K⁺ ATPase activity and PC levels, which is a recognized oxidative damage marker. We can infer a close relationship due to altered membrane fluidity with oxidative stress and changes in neuronal transmission.

Considering neuronal plasticity, BDNF is a neurotrophin involved in this mechanism, thus related to BD as well. The binding of mature BDNF to the tropomyosin kinase receptor (TrkB) is responsible for beneficial influences, such as synaptic efficiency, neuronal connectivity and neuroplasticity (Grande et al., 2011). In contrast, the pro-form of this neurotrophin (proBDNF) preferentially binds to the pan-neurotrophin receptor (p75^{NTR}), which mediates apoptotic mechanisms (Grande et al., 2011). At the molecular level, we observed an increase in BDNF mRNA expression in the HVF group after AMPH-exposure. This finding is in agreement with McGinty et al. (2011), who demonstrated that psychostimulant drugs are able to increase BDNF mRNA in the striatum trying to bring the network with dopamine back to homeostasis. From these findings, we may infer that this AMPH-induced molecular change in the HVF group is related to transcriptional changes, which could modify neurotrophins synthesis with consequent apoptosis development.

This is the first study which shows the relationship between TFA supplementation and BDNF mRNA expression in striatum of rats from second generation. Furthermore, we can infer that different brain areas react differently to the challenge of having TFA in neural membranes (Trevizol et al., 2015a,b). In our study, only after AMPH-exposure we were able to observe changes in BDNF mRNA expression in HVF group. We believe that adaptive metabolic processes may be activated in HVF-supplemented animals when this fat is received from gestation followed by two sequential generations.

5. Conclusion

In summary, we observed that TFA from processed foods might be significantly incorporated into striatum across generations, indicating that this type of FA may be modifying the striatal membranes causing impairments in BD-related pathways.

Conflict of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors are grateful to CNPq (Universal no 478115/2010-5) and Universidade Federal de Santa Maria (UFSM/PRPGP/PROAP-2010–2014) for the financial support, to CAPES, CNPq and FAPERGS for the fellowships.

References

- Anjos, T., Altmae, S., Emmett, P., Tiemeier, H., Closa-Monasterolo, R., Luque, V., Wiseman, S., Pérez-García, M., Lattka, E., Demmelmaier, H., et al., 2013. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur. J. Nutr.* 52, 1825–1842, <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-013-0560-4>.
- Dias, V.T., Trevizol, F., Roversi, K., Kuhn, F.T., Roversi, K., Pase, C.S., Barcelos, R.C.S., Emanuelli, T., Burger, M.E., 2015. *Trans-fat* supplementation over two generations of rats exacerbates behavioral and biochemical damages in a model of mania: co-treatment with lithium. *Life Sci.* 132, 6–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.04.013>.
- Downs, S.M., Thow, A.M., Leeder, S.R., 2013. The effectiveness of policies for reducing dietary trans fat: a systematic review of the evidence. *Bull. World Health Organ.* 91, 262–269, <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.12.111468>.
- Grande, I., Fries, G.R., Kunz, M., Kapczinski, F., 2011. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investg.* 7, 243–250, <http://dx.doi.org/10.4306/pi.2010.7.4.243>.
- Kuhn, F.T., Dias, V.T., Roversi, K., Vey, L.T., de Freitas, D.L., Pase, C.S., Roversi, K., Veit, J.C., Emanuelli, T., Burger, M.E., 2015. Cross-generational trans Fat consumption favors self-administration of amphetamine and changes molecular expressions of BDNF, DAT, and D1/D2 receptors in the cortex and hippocampus of Rats. *Neurotox Res.*, 19, <http://dx.doi.org/10.1007/s12640-015-9549-5> [Epub ahead of print].
- Mason, L., O'sullivan, N., Montaldi, D., Bentall, R.P., El-Deredey, W., 2014. Decision-making and trait impulsivity in bipolar disorder are associated with reduced prefrontal regulation of striatal reward valuation. *Brain*, 1–10, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awu152>.
- McGinty, J.F., Bache, A.J., Coleman, N.T., Sun, W.-L., 2011. The role of BDNF/TrkB signaling in acute amphetamine induced locomotor activity and opioid peptide gene expression in the rat dorsal striatum. *Front. Syst. Neurosci.* 5, 1–8, <http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2011.00060>.
- Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., et al., 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 68 (3), 241–251, <http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>.
- Mozaffarian, D., 2010. Removing industrial trans fat from foods. *BMJ*, 340, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1826>.
- Muszbek, L., Szabo, T., Felsüs, L., 1977. A highly sensitive method for the measurement of the ATP-ase activity. *Anal. Biochem.* 77, 286–288.
- Pase, C.S., Roversi, K., Trevizol, F., Kuhn, F.T., Dias, V.T., Roversi, K., Vey, L.T., Antoniazzi, C.T., Barcelos, R.C.S., Burguer, M.E., 2015. Chronic consumption of trans fat can facilitate the development of hyperactive behavior in rats. *Physiol. Behav.* 139, 344–350, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.059>.
- Remig, V., Franklin, F.B., Margolis, S., Kostas, G., Nece, T., Street, J.C., 2010. Trans fats in America: a review of their use, consumption, health implications, and regulation. *J. Am. Diet. Assoc.* 110, 585–592, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2009.12.024>.
- Srinivasarao, P., Narayanareddy, K., Vajreswari, A., Prakash, P.S., Rao, P., 1997. Influence of dietary fat on the activities of subcellular membrane-bound enzymes from different regions of rat brain. *Neurochem* 6, 789–794.
- Suarez, L.M., Solís, O., Caramés, J.M., Taravini, I.R., Solís, J.M., Murer, M.G., Moratalla, R., 2014. L-DOPA treatment selectively restores spine density in dopamine receptor D2-expressing projecting neurons in dyskinetic mice. *Biol. Psychiatry* 75, 711–722.
- Trevizol, F., Roversi, K., Dias, V.T., Roversi, K., Pase, C.S., Barcelos, R.C.S., Benvegno, D.M., Kuhn, F.T., Dolci, G.S., Ross, D.H., et al., 2013. Influence of lifelong dietary fats on the brain fatty acids and amphetamine-induced behavioral responses in adult rat. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 45, 215–222.
- Trevizol, F., Dias, V.T., Roversi, K., Barcelos, R.C.S., Kuhn, F.T., Roversi, K.R., Pase, C.S., Golombieski, R., Veit, J.C., Piccolo, J., et al., 2015a. Cross-generational trans fat intake modifies BDNF mRNA in the hippocampus: impact on memory loss in a mania animal model. *Hippocampus* 25, 556–565, <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.22391>.
- Trevizol, F., Roversi, K.R., Dias, V.T., Roversi, K., Barcelos, R.C.S., Kuhn, F.T., Pase, C.S., Golombieski, R., Veit, J.C., Piccolo, J., et al., 2015b. Cross-generational trans fat intake facilitates mania-like behavior: oxidative and molecular markers in brain cortex. *Neuroscience* 286, 353–363, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.059>.

4 CONCLUSÃO

Estudos prévios do nosso grupo de pesquisa com animais, evidenciam efeitos prejudiciais do consumo prolongado de AGT sobre alterações bioquímicas e moleculares no SNC, além de alterações comportamentais como o desenvolvimento de distúrbios do movimento (TEIXEIRA et al., 2011, 2012; PASE et al., 2014), estresse (PASE et al. 2013), preferência por drogas de abuso (KUHN et al., 2013, 2015a,b), comportamento hiperativo (PASE et al., 2015) e também o favorecimento de comportamentos relacionados a fase maníaca do transtorno bipolar (TREVIZOL et al., 2011, 2013, 2015a,b; DIAS et al., 2015).

Através dos resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que os AGT, presentes nos alimentos processados, podem ser incorporados em áreas cerebrais como o estriado através de gerações, conforme foi observado na 2ª geração de ratos. Deste modo, o estudo também mostrou que tal incorporação foi capaz de comprometer a funcionalidade desta área cerebral, a qual está relacionada com a impulsividade e a tomada de decisões arriscadas, as quais são comuns durante a fase maníaca do TB.

Assim, os AGT presentes no estriado de ratos foram capazes de causar prejuízos oxidativos, como a carbonilação de proteínas e alterar a atividade da enzima Na^+/K^+ ATPase, alterações estas que nos permitem inferir uma relação direta entre a fluidez da membrana alterada, pela presença de AGT, com estresse oxidativo e alterações na transmissão neuronal. Além disso, a alteração molecular induzida pela ANF no estriado de animais suplementados com GVH pode estar relacionada a alterações transcricionais a nível nuclear que podem modificar a síntese do BDNF com conseqüente desenvolvimento de apoptose celular. Sendo assim, as vias do estresse oxidativo e via de síntese do BDNF estão intimamente relacionadas com esse transtorno e sofrem influência da suplementação com GVH.

5 REFERÊNCIAS

Associação Brasileira do Transtorno Bipolar (ABTB). Manual Informativo do Transtorno Bipolar. **Associação Brasileira do Transtorno Bipolar**: 10088291 - DPT - FOLHETO THB, Brasil SET/2012.

ACAR, N. et al. Modification of the dopaminergic neurotransmitters in striatum, frontal cortex and hippocampus of rats fed for 21 months with *trans* isomers of α -linolenic acid. **Neuroscience Research**, v. 45, p. 375-382, 2003.

ALMEIDA, S. S. et al. Nutrition and brain function: a multidisciplinary virtual symposium nutritional. **Neuroscience**, v. 5, p. 311-20, 2002.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition – Text Revision. **American Psychiatric Association**; Washington, D.C., 2013.

AMMINGER, G. P. et al. Long-Chain n-3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders. **Arch Gen Psychiatry**, v. 67, p. 146-154, 2010.

ANJOS, T., et al. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. **Eur. J. Nutr.**, v. 52, p. 1825-1842., 2013.

BARBOSA, I. G. et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. **Neuroscience Letters**, v. 475, p. 95–98, 2010.

BARCELOS, R. C. S. et al. *Trans* fat supplementation increases UV-radiation-induced oxidative damage on skin of mice. **Lipids**, v. 48, p. 977-987, 2013.

BARCELOS, R. C. S. et al. Cross-generational *trans* fat intake exacerbates UV radiation-induced damage in rat skin. **Food and Chemical Toxicology**, v. 69, p. 38-45, 2014.

BARCELOS, R. C. S. et al. Influence of *trans* fat on skin damage in first-generation rats exposed to UV radiation. **Photochemistry and Photobiology**, v. 91 (2), p. 424-430, 2015.

BAZINET, R. P. Is the brain arachidonic acid cascade a common target of drugs used to manage bipolar disorder? **Biochem. Soc. Trans.**, v. 37, p. 1104–1109, 2009.

BENSON, B. E. et al. Differential abnormalities of functional connectivity of the amygdala and hippocampus in unipolar and bipolar affective disorders. **Journal of Affective Disorders**, v. 168, p. 243–253, 2014.

BERK, M. et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. **Acta Psychiatr. Scand. Suppl.**, p. 41–49, 2007.

BERK, M. et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. **Neurosc and Biobehav Rev**, v. 35, p. 804-817, 2011.

BHARDWAJ, S.; PASSI, S. J.; MISRA, A. Overview of trans fatty acids: Biochemistry and health effects. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 5, p. 161–164, 2011.

BROUWER, I. A.; WANDERS, A. J.; KATAN, M. B. Effect of animal and industrial trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans—a quantitative review. **PLoS ONE** v. 5, p. e9434, 2010.

BRUNING et al. Diphenyl diselenide ameliorates behavioral and oxidative parameters in an animal model of mania induced by ouabain. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 38, p. 168–174, 2012.

BOS, D. J. et al. Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 40(10), p. 2298-306, 2015.

CALABRESE, V.; SCAPAGNINI, G.; GIUFFRIDA-STELLA, A. M. Mitochondrial involvement in brain function and dysfunction: relevance to aging, neurodegenerative disorders and longevity. **Neurochemistry Research**, v. 26, p. 739-64, 2003.

CALDER, P. C. Dietary modification of inflammation with lipids. **Proc Nutr Soc.**, v. 61, p. 345-358, 2002.

CALDER, P. C. et al. Early nutrition and immunity: progress and perspectives. **Br J Nutr**, v. 96, p. 774–90, 2006.

CARLSON, S. E. et al. *trans* Fatty acids: infant and fetal development. **Am J Clin Nutr**, v. 66, p. 715–36, 1997.

CETIN, I.; ALVINO, G.; CARDELLICCHIO, M. Long chain fatty acids in fetal nutrition. **J Physiol**, v. 587(14), p. 3441–3451, 2009.

CHAVARRO, J. E. et al. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. **Am J Clin Nutr**, v. 85(1), p. 231–7, 2007.

CHEPENIK, L. G. et al. Structure-function associations in hippocampus in bipolar disorder. **Biological Psychology**, v. 90, p. 18-22, 2012.

CHIUEH, C. C. et al. Intracranial microdialysis of salicylic acid to detect hydroxyl radical generation through dopamine autooxidation in the caudate nucleus. **Free Radic Biol Med**, v. 13, p.581–583, 1992.

CLANDININ, M. T. et al. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. **Early Hum. Dev.**, v. 4, p. 121-129, 1980.

COLLINS, P.Y. et al. Grand challenges in global mental health. **Nature**, v. 475, p. 27-30, 2011.

COLLISON et al. Dietary *trans*-fat combined with monosodium glutamate induces dyslipidemia and impairs spatial memory. **Physiology & Behavior**, v. 99, p. 334–342, 2010.

CONNOLLY, K. R.; THASE, M. E. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. **Prim Care Companion CNS Disord**, v. 4, p. 13, 2011.

CURI, R. et al. **Entendendo a gordura - os ácidos graxos.** 1^a ed., Ed. Manole, São Paulo, 2002.

DA-ROSA et al. Effects of lithium and valproate on oxidative stress and behavioral changes induced by administration of m-AMPH. **Psychiatry Research**, v. 198, p. 521–26, 2012.

DAS, U. N. Essential fatty acids - a review. **Curr Pharm Biotechnol**, v. 7, p. 467–82, 2006.

DECSI, T.; BOEHM, G. *Trans* Isomeric fatty acids are inversely related to the availability of long-chain PUFAs in the perinatal period. **Am J Clin Nutr**, v. 98, p. 543–8, 2013.

DELLAS, I. Benefits and hazards of fat-free diets. **Trends in Food Science & Technology**, v. 22, p. 576-582, 2011.

DELL'OSSO, B. et al. Altered prefrontal cortex activity during working memory task in Bipolar Disorder: A functional Magnetic Resonance Imaging study in euthymic bipolar I and II patients. **Journal of Affective Disorders**, v. 184, p. 116–122, 2015.

DENNEHY, E.B. et al. Does provider adherence to a treatment guideline change clinical outcomes for patients with bipolar disorder? Results from the Texas medications Algorithm Project. **Psychological Medicine**, v. 35, p.1695-1706, 2005.

DIAS, V. T. et al. *Trans*-fat supplementation over two generations of rats exacerbates behavioral and biochemical damages in a model of mania: Co-treatment with lithium. **Life Sciences**, v. 132, p. 6-12, 2015.

DOBBING, J.; SANDS, J. Comparative aspects of the brain growth spurt. **Early Hum. Dev.**, v. 3, p. 79-83, 1979.

DOWNS, S.M.; THOW, A. M.; LEEDER, S.R. The effectiveness of policies for reducing dietary trans fat: a systematic review of the evidence. **Bull World Health Organ**, v. 91, p. 262-269, 2013.

ECKEL, R. H. et al. Understanding the complexity of *trans* fatty acid reduction in the American diet. **Circulation**, v. 115, p. 2231-46, 2007.

EINAT, H.; KOFMAN, O.; BELMAKER, R.H. **Animal models of bipolar disorder: from a single episode to progressive cycling models**. In: Myslobodsky M, winer O. (Eds.), *Contemporary issues in modeling psychopharmacology*. Boston: Kluwer Academic publishers, pp. 164-180, 2000.

FERRAZ, A. C. et al. Chronic Ω -3 fatty acids supplementation promotes beneficial effects on anxiety, cognitive and depressive-like behaviors in rats subjected to a restraint stress protocol. **Behav Brain Res**, v. 219, p. 116–22, 2011.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v. 408, p. 239–247, 2000.

FLECK, D. E.; SHEAR, P. K.; STRAKOWSKI, S. M. Processing efficiency and sustained attention in bipolar disorder. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 11 (1), p. 49-57, 2005.

FLECK, D. E. et al. Functional MRI of Sustained Attention in Bipolar Mania. **Mol Psychiatry**, v. 17(3), p. 325–336, 2012.

FOLMER, V. et al. High sucrose consumption potentiates the sub-acute cadmium effect on Na⁺/K⁺ ATPase but not on and d-aminolevulinate dehydratase in mice. **Toxicol Lett**, v. 153, p. 333-341, 2004.

FREY, B. N. et al. Increased oxidative stress after repeated amphetamine exposure: possible relevance as a model of mania. **Bipolar Disorders**, v. 8, p. 275-280, 2006a.

FREY, B. N. et al. Changes in antioxidant defense enzymes after D-amphetamine exposure: implications as an animal model of mania. **Neurochem Res**, v. 31, p. 699-703, 2006b.

FREY, B. N. et al. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. **Journal and Psychiatry and Neuroscience**, v.31, p. 326-332, 2006c.

GANGULY, R.; PIERCE, G. N. The toxicity of dietary trans fats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 78, p. 170-176, 2015.

GHEDIM, F. V. et al. Evaluation of behavioral and neurochemical changes induced by ketamine in rats: Implications as an animal model of mania. **Journal of Psychiatric Research**, v. 46, p. 1569-1575, 2012.

GIBSON, R. A.; MUHLHAUSLER, B.; MARIA MAKRIDES, M. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs),

with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. **Maternal and Child Nutrition**, v. 7, p. 17–26, 2011.

GOULD, T.D. et al. AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 7, p. 387-390, 2004.

GOULD, T.D.; EINAT, H. Animal Models of bipolar disorder and mood stabilizer efficacy: A critical need for improvement. **Neuroscience and Behavioral Reviews**, v. 31, p. 825-831, 2007.

GRAHAM, D.G. et al. Autoxidation versus covalent binding of quinones as the mechanism of toxicity of dopamine, 6- hydroxydopamine, and related compounds toward C1300 neuroblastoma cells in vitro. **Mol. Pharmacol.**, v. 14, p. 644–653, 1978.

GRANDE, I. et al. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. **Psychiatry Investg.**, v. 7, p. 243–250, 2011.

GREENGARD, P. The neurobiology of slow synaptic transmission. **Science**, v. 294, p. 1024–1030, 2001.

HAGGARTY, P. et al. Long chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused placenta. **Placenta**, v. 18, p. 635-642, 1997.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**, 4th edition, Oxford University Press, New York, 2007.

HERMAN, L.; HOUGLAND, T.; EL-MALLAKH, R. S. Mimicking human bipolar ion dysregulation models mania in rats. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 31, p. 874–81, 2007.

HERRERA, E. et al. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. **Horm Res**, v. 65 (Suppl. 3), p. 59–64, 2006.

HOLT, M. E. et al. Trans fatty acid intake and emotion regulation. **Journal of Health Psychology**, v. 20 (6), p. 785–793, 2015.

HOOPER, L. et al. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. **BMJ**, v. 345, p. 2-15, 2012.

IGARASHI, M. et al. Dietary n-3 PUFA deprivation for 15 weeks upregulates elongase and desaturase expression in rat liver but not brain. **J Lipid Res**, v. 48, p. 2463–70, 2007.

INNIS, S. M. Essential Fatty Acid Transfer and Fetal Development. **Placenta**, v. 26, p. 70-75, 2005.

INNIS, S.M.; PINSK, V.; JACOBSON, K. Dietary lipids and intestinal inflammatory disease. **J Pediatr**, v. 149, p. 89–96, 2006.

INNIS, S. M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. **J Nutr**, v. 137, p. 855–9, 2007.

JACKA, F. N. et al. The role of omega-3 fatty acids in the prevention and treatment of the common mental disorders. **Abstract/Journal of Affective Disorders**, v. 122, p. S9–S31, 2010.

JAKOBSEN, M. U. et al. Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. **Int J Epidemiol**, v. 37, p. 173–182, 2008.

KAPCZINSKI, F. et al. **Transtorno Bipolar Teoria e Clínica**. Porto Alegre : Artmed, 2009.

KARR, J. E.; ALEXANDER, J. E.; WINNINGHAM, R. G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognition throughout the lifespan: a review. **Nutr. Neurosci.**, v. 14, p. 216-225, 2011.

KIDD, P. M. Omega-3 DHA and EPA for Cognition, Behavior, and Mood: Clinical Findings and Structural-Functional Synergies with Cell Membrane Phospholipids. **Alternative Medicine Review**, v. 12 (3), p. 207-227, 2007.

KIM, Y. et al. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 104, p. 91-95, 2007.

KIM, H. W.; RAPOPORT, S. I.; RAO, J. S. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. **Neurobiol. Dis.**, v. 37, p. 596-603, 2009.

KOLETZKO, B.; DECSI, T. Metabolic aspects of trans fatty acids. **Clin Nutr**, v. 16, p. 229-37, 1997.

KOLETZKO, B. et al. Early nutrition programming of long-term health. **Proc Nutr Soc**, v. 71 (3) , p.371-8, 2012.

KUHN, F. T. et al. Influence of *trans* fat and omega-3 on the preference of psychostimulant drugs in first generation of young rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 110, p. 58-65, 2013.

KUHN, F. T. et al. Toxicological aspects of *trans* fat consumption over two sequential generations of rats: Oxidative damage and preference for amphetamine. **Toxicology Letters**, v. 232, p. 58-67, 2015a.

KUHN, F. T. et al. Cross-generational trans fat consumption favors self-administration of amphetamine and changes molecular expressions of BDNF, DAT

and D1/D2 receptors in the cortex and hippocampus of rats. **Neurotox Res**, v. 28, p. 319-331, 2015b.

KULOGLU, M. et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Cell Biochem Funct**, v. 20, p. 171–5, 2002.

KUPFER, D. J. The increasing medical burden in bipolar disorder. **JAMA**, v.293, p. 2528 –30, 2005.

LEVITT, P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. **J Pediatr**, v. 143, p. 35–45, 2003.

LIN, P. Y.; HUANG, S. Y.; SU, K. P. A meta-Analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. **Biolog Psych**, v. 68, p. 140-147, 2010.

LU, B.; PANG, P. T.; WOO, N. H. The yin and yang of neurotrophin action. **Nat Rev Neurosci**, v. 6, p. 603-614, 2005.

MACHADO-VIEIRA, R.; KAPCZINSKI, F.; SOARES, J.C. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 28, p. 209-224, 2004.

MANCINI, J.; CHEMIM, S. **Implicações nutricionais dos ácidos graxos trans**. In: Seminários “Gorduras Modificadas com Baixos Teores de Ácidos Graxos trans: aspectos nutricionais e tecnológicos”. Sociedade Brasileira de Óleos e Gorduras, São Paulo, 1996.

MARTEINSDOTTIR, I. et al. Changes in dietary fatty acids alter phospholipids fatty acid composition in selected regions of rat brain. **Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 22, p. 1007-1021, 1998.

MARTIN, C. A. et al. Trans fatty acid-forming process in food: a review. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 79, p. 343-350, 2007.

MARTINEZ, M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. **J Pediatr**, v. 4 (2), p. 129-38, 1992.

MCCANN, J. C.; AMES, B. N. Is docosahexaenoic acid, an *n*-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. **Am J Clin Nutr**, v.82, p. 281-295, 2005.

MENAA, F. et al. Trans-fatty acids, dangerous bonds for health? A background review paper of their use, consumption, health implications and regulation in France. **Eur J Nutr**, v. 52, p. 1289–1302, 2013.

MENNITTI, L. V. et al. Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 26, p. 99–111, 2015.

MERIKANGAS, K. R. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. **Arch Gen Psych**, v. 68, p. 241–51, 2011.

MICHA, R.; MOZAFFARIAN, D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. **Nat Rev Endocrinol**, v.5, p. 335-44, 2009.

MISCHOULON, D.; FREEMAN, M. P. Omega-3 Fatty Acids in Psychiatry. **Psychiatr Clin N Am**, v. 36, p. 15–23, 2013.

MISSALE, C. et al. Dopamine receptors: from structure to function. **Physiological Reviews**, v. 78, p. 189–225, 1998.

MORGANE, P. J.; MOKLER, D. J.; GALLER, J. R. Effects of Prenatal Protein Malnutrition on the Hippocampal Formation. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 26, p. 471-483, 2002.

MORIGUCHI, T.; HARAUMA, A.; SALEM JR, N. Plasticity of Mouse Brain Docosahexaenoic Acid: Modulation by Diet and Age. **Lipids**, v. 48, p. 343–355, 2013.

MOZAFFARIAN, D. et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. **Am J Clin Nutr**, v. 79, p. 606–12, 2004.

MOZAFFARIAN, D. et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, p. 1601-1613, 2006.

MOZAFFARIAN, D. Removing industrial *trans* fat from foods. **BMJ**, v. 340, p. 1826, 2010.

MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.; BERGHÖFER, A.; BAUER, M. Bipolar Disorder. **Lancet**, v. 359, p. 241–247, 2002.

MURRAY, R. K. et al. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. 29a ed. Artmed, 2014.p140-150.

National Academy of Sciences/Institute of Medicine. **Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids**. Washington, DC: National Academies Press; 2002.

NELSON, C. A. et al. An integrative, multidisciplinary approach to the study of brain-behavior relations in the context of typical and atypical development. **Dev Psychopathol**, v. 14, p. 499–520, 2002.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 5th ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2008.

NEITZEL, J. J. Fatty Acid Molecules: Fundamentals and Role in Signaling. **Nature Education**, v. 3, p. 9, 2010.

NESTEL, P. Trans Fatty Acids: Are Its Cardiovascular Risks Fully Appreciated? **Clinical Therapeutics**, v. 36 (3), 2014.

NESTLER, E.J. et al. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, p. 13-25, 2002.

PADOVESE, R.; MANCINI FILHO, J. **Ácidos graxos trans**. In: CURI, R; POMPÉIA, C.; MIYASKA, C.K.; PROSCÓPIO, J, cords. Entendendo a gordura os ácidos graxos. Barueri: Manoele, 2002. Cap. 36, p. 507-521.

PASE, C. S. et al. Influence of perinatal *trans* fat on behavioral responses and brain oxidative status of adolescent rats acutely exposed to stress. **Neuroscience**, v. 247, p. 242–52, 2013.

PASE, C. S. et al. Prolonged consumption of *trans* fat favors the development of orofacial dyskinesia and anxiety-like symptoms in older rats. **Int J Food Sci Nutr**, v. 65 (6), p. 1465-3478, 2014.

PASE, C. S. et al. Chronic consumption of trans fat can facilitate the development of hyperactive behavior in rats. **Physiology and Behavior**, v. 139, p. 344-350, 2015.

PEET, M.; STOKES, C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders Drugs. **Nutr Neurosci**, v.65, p.1051-1059, 2005.

POST, R. M. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. **J Psychiatr Res**, v. 41, p. 979-990, 2007.

PIMENTEL, G. D. et al. Intake of trans fatty acids during gestation and lactation leads to hypothalamic inflammation via TLR4/NF κ Bp65 signaling in adult offspring. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 23, p. 265–271, 2012.

RAO, S. S. et al. Sensitivity of fetus and pups to excess levels of maternal intakes of alpha linolenic acid at marginal protein levels in Wistar rats. **Reprod. Toxicol.**, v. 24, p. 333-342, 2007.

REES, J.N. et al. Lipid peroxidation products inhibit dopamine catabolism yielding aberrant levels of a reactive intermediate. **Chem. Res. Toxicol.**, v. 20, p. 1536–1542, 2007.

REMIG, V. et al. Trans Fats in America: A Review of Their Use, Consumption, Health Implications, and Regulation. **J Am Diet Assoc**, v. 110, p. 585-592, 2010.

SALEM, J. N. Introduction to polyunsaturated fatty acids. **Backgrounder**, v. 3, p. 1-8, 1999.

SALIBA, E.; MARRET, S. Cerebral white matter damage in the preterm infant: pathophysiology and risk factors. **Seminars in Neonatology**, v. 6, p. 121-133, 2001.

SAUNDERS, E. F. et al. Low unesterified: esterified eicosapentaenoic acid (EPA) plasma concentration ratio is associated with bipolar disorder episodes, and omega-3 plasma concentrations are altered by treatment. **Bipolar Disord.** [Epub ahead of print], 2015.

SMITH, B. K. et al. Trans-fatty acids and cancer: a mini-review. **Br J Nutr**, v. 102, p. 1254–1266, 2009.

SIBLEY, D. R., MONSMA JR., F. J. Molecular biology of dopamine receptors. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 13, p. 61–69, 1992.

SOUZA, A. S., ROCHA, M. S., CARMO, M. G. T. Effects of a normolipidic diet containing trans fatty acids during perinatal period on the growth, hippocampus fatty acid profile, and memory of young rats according to sex. **Nutrition**, v. 28, p. 458–464, 2012.

SOUZA R. J. et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ**, v. 351, p. h3978, 2015.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas/ Stephen M. Stahl**; tradução Patricia Lydie Voeux; revisão técnica Irismar Reis de Oliveira. – 4. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

STECKERT, A. M. et al. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. **Neuroch Res**, v. 35, p. 295-301, 2010.

SULZE, R. D. et al. Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. **Journal of Neuroscience**, v.15, p.4102-4108, 1995.

TARRAGO-TRANI, M. et al. New and existing oils and fats used in products with reduced *trans*-fatty acid content. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 106, p. 867-880, 2006.

TEIXEIRA, A. M. et al. Exercise affects memory acquisition, anxiety-like symptoms and activity of membrane-bound enzyme in brain of rats fed with different dietary fats: impairments of *trans* fat. **Neuroscience**, v. 195, p. 80-88, 2011.

TEIXEIRA, A. M. et al. Could dietary *trans* fatty acids induce movement disorders? Effects of exercise and its influence on Na⁺K⁺-ATPase and catalase activity in rat striatum. **Behav Brain Res**, v. 226, p. 504–510, 2012.

THOMPSON, A. K.; MINIHANE, A. M.; WILLIAMS, C. M. Trans fatty acids and weight gain. **Int J Obes**,v. 35, p.315–324, 2011.

TRAMONTINA, J. F. et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. **Neurosci Lett**, v. 452, p. 111-113, 2009.

TREVIZOL, F. et al. Comparative study between n-6, *trans* and n-3 fatty acids on repeated amphetamine exposure: a possible factor for the development of mania. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 97, p. 560–65, 2011.

TREVIZOL, F. et al. Influence of lifelong dietary fats on the brain fatty acids and amphetamine-induced behavioral responses in adult rat. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 45, p. 215–22, 2013.

TREVIZOL, F. et al. Cross-generational *trans* fat intake modifies BDNF mRNA in the hippocampus: impact on memory loss in a mania animal model. **Hippocampus**, v. 25 (5), p. 556-565, 2015a.

TREVIZOL, F. et al. Cross-generational *trans* fat intake facilitates mania-like behavior: oxidative and molecular markers in brain cortex. **Neuroscience**, v. 286, p. 353-363, 2015b.

VALVASSORI, S.S. et al. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. **Journal of Psychiatric Research**, v. 44, p. 903–909, 2010.

WANDALL, B. The controversy over *trans* fatty acids: effects early in life. **Food Chem Toxicol**, v. 46, p. 3571–3579, 2008.

WAUBEN, I. P. et al. Dietary *trans* fatty acids combined with a marginal essential fatty acid status during the pre-and postnatal periods do not affect growth or brain fatty acids but may alter behavioral development in B6D2F(2) mice. **J Nutr**, v. 131, p. 1568–73, 2001.

WATERHOUSE, E. G.; XU, B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. **Mol Cell Neurosci**, v. 42, p. 81-89, 2009.

World Health organization (WHO). Healthy diet. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation; 2015.

YEHUDA, S.; RABINOVITZ, S.; MOSTOFSKY, D.I. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. **Neurobiol Aging**, v. 26, p. 98–102, 2005.

YOUDIM, K. A.; MARTIN, A.; JOSEPH, A. M. J. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. **Int J Dev Neurosci**, v. 18, p. 383–99, 2000.

YU, T. W., ANDERSON, D. Reactive oxygen species induced DNA damage and its modification: a chemical investigation. **Mutat Res**, v. 379 (2), p. 201-210, 1997.

ZARATE JR, C. A.; SINGH, J.; MANJI, H.K. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. **Biol Psychiatry**, v. 59, p. 1006-1020, 2006.