

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Diana Matos Silva

**Efeitos do exercício físico sobre o metabolismo materno e a sua repercussão
sobre a prole adulta submetida a um ambiente obesogênico**

**Montes Claros – Minas Gerais
2022**

Diana Matos Silva

Efeitos do exercício físico sobre o metabolismo materno e a sua repercussão sobre a prole adulta submetida a um ambiente obesogênico

Dissertação para o Mestrado Acadêmico apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências em Saúde (PPGCS) da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: “Mecanismos e Aspectos Clínicos das Doenças”

Orientador(a): Prof. Dr. João Marcus Oliveira Andrade

Coorientador(a): Prof^a. Dr^a. Alanna Fernandes Paraíso

**Montes Claros – Minas Gerais
2022**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS-UNIMONTES

Reitor: Antônio Alvimar Souza

Vice-reitora: Ilva Ruas Abreu

Pró-reitora de Pesquisa: Clarice Diniz Alvarenga Corsato

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Iniciação Científica: Marcelo Perim Baldo

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Sara Gonçalves Antunes de Souza

Pró-reitor de Pós-graduação: André Luiz Sena Guimarães

Coordenadoria de Pós-graduação Lato-sensu: Allysson Steve Mota Lacerda

Coordenadoria de Pós-graduação Stricto-sensu: Marcos Flávio Silveira Vasconcelos
D'Ângelo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador: Cristina Andrade Sampaio

Coordenador Adjunto: Renato Sobral Monteiro Júnior

S586e Silva, Diana Matos.
Efeitos do exercício físico sobre o metabolismo materno e a sua repercussão sobre a prole adulta submetida a um ambiente obesogênico. [manuscrito] / Diana Matos Silva. – Montes Claros, 2022.
48 f. : il.

Inclui bibliografia.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2022.

Orientador: Prof. Dr. João Marcus Oliveira Andrade.
Coorientador: Profa. Dra. Alanna Fernandes Paraíso.

1. Exercícios físicos para grávidas. 2 Gravidez - Aspectos nutricionais. 3. Obesidade em mulheres. 4. Obesidade em crianças. 5. Metabolismo. I. Andrade, João Marcus Oliveira. II. Paraíso, Alanna Fernandes. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título.



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS
Universidade Estadual de Montes Claros
Mestrado e Doutorado em Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Montes Claros

Anexo n° folha aprovação Diana Matos Silva UNIMONTES/PRPG-PPGCS/2022

PROCESSO Nº 2310.01.0010191/2022-97

Folha Aprovação

DATA DA DEFESA: 15/09/2022 às 08:00 - webconferência, via plataforma Google Meet

NOME DO(A) DISCENTE: DIANA MATOS SILVA

(x) Mestrado Acadêmico em Ciência Da Saúde

() Doutorado Acadêmico em Ciências Da Saúde

TÍTULO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC):

'EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O METABOLISMO MATERNO E A SUA REPERCUSSÃO SOBRE A PROLE ADULTA SUBMETIDA A UM AMBIENTE OBESOGÊNICO'

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Mecanismos e aspectos clínicos das doenças

LINHA DE PESQUISA: Etiopatogenia e Fisiopatologia das Doenças

BANCA (TITULARES)

Prof. Dr. João Marcus Oliveira Andrade ORIENTADOR (participação à distância por videoconferência)

Prof.ª. Dr.ª. Alanna Fernandes Paraiso (participação à distância por videoconferência)

Prof.ª. Dr.ª. Carla Silvana Oliveira e Silva (participação à distância por videoconferência)

Prof. Dr. Cristiano Leonardo De Oliveira Dias (participação à distância por videoconferência)

Prof. Dr. Igor Viana Brandi (participação à distância por videoconferência)

BANCA (SUPLENTE)

Prof.ª. Dr.ª. Thaisa Soares Crepeo

Prof. Dr. João Felício Rodrigues Neto

Prof.ª. Dr.ª. Janaina Rubeiro Oliveira

A análise realizada pelos membros examinadores da presente defesa pública de TCC teve como resultado parecer de:

[X] APROVAÇÃO [] REPROVAÇÃO



Documento assinado eletronicamente por Igor Viana Brandi, Usuário Externo, em 21/09/2022, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017.



Documento assinado eletronicamente por João Marcus Oliveira Andrade, Professor(a), em 21/09/2022, às 20:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017.



Documento assinado eletronicamente por Alanna Fernandes Paraiso, Usuário Externo, em 21/09/2022, às 12:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017.



Documento assinado eletronicamente por Carla Silvana de Oliveira e Silva, Professor(a), em 22/09/2022, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017.



Documento assinado eletronicamente por Cristiano Leonardo De Oliveira Dias, Professor de Educação Superior, em 22/09/2022, às 18:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_documento=61182155&nf..., informando o código verificador 53441178 e o código CRC 06284658.

À Deus por tornar tudo possível. À minha família pelo apoio incondicional e por sempre acreditarem e confiarem em mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. João Marcus, e coorientadora Alanna pelo incentivo e orientação.

Agradeço aos colegas de Curso, “alunos de João” pela parceria e pelo conhecimento compartilhado.

Agradeço aos colegas de trabalho pelo constante estímulo.

RESUMO

A obesidade materna e o estilo de vida sedentário nos períodos pré-gestacional e gravídico-lactário podem resultar em importantes efeitos metabólicos deletérios à saúde metabólica da mãe e da prole, aumentando o risco de doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes. O exercício físico promove importantes benefícios à saúde, no entanto ainda com seu papel parcialmente compreendido quando diz respeito ao contexto materno-prole. Nesse modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos do exercício físico em camundongos fêmea no período gravídico-lactário sobre parâmetros corporais, metabólicos e moleculares materno e da prole adulta alimentada com dieta hiperglicídica. O estudo foi dividido em duas coortes, sendo a primeira realizada com camundongos fêmea Swiss randomizados em três grupos (n=10/grupo): *i*) grupo controle (DP), *ii*) grupo alimentado com dieta hiperglicídica (DHG) e *iii*) grupo submetido a exercício físico (DHG+Ex) no período gravídico-lactário. Após período de indução da obesidade, os animais foram acasalados e iniciado o protocolo de exercício físico aeróbico durante o período gravídico-lactário, por 42 dias em dias alternados, em velocidade de 10 m/min. A segunda coorte compreendeu o acompanhamento das proles advindas dos animais da primeira coorte. Foram constituídos quatro grupos de animais machos, sendo DP/DP, DP/DHG, DHG/DHG e DHG+Ex/DHG. Foram mensurados parâmetros corporais e bioquímicos. No período gravídico-lactário, os animais submetidos a exercício físico apresentaram menor peso corporal em relação ao grupo DHG (DP: $47,93 \pm 1,77$; DHG: $55,54 \pm 2,97$; DHG+Ex: $46,40 \pm 2,66$; $p=0,037$). Esses achados foram seguidos por menor adiposidade corporal (DP: $0,056 \pm 0,004$; DHG: $0,12 \pm 0,018$; DHG+Ex: $0,070 \pm 0,009$; $p=0,002$) e peso do tecido adiposo ovariano (DP: $0,035 \pm 0,003$; DHG: $0,083 \pm 0,013$; DHG+Ex: $0,044 \pm 0,008$; $p=0,003$). O perfil glicêmico materno mostrou melhora da tolerância à glicose e sensibilidade à insulina no grupo DHG+Ex em relação ao DHG, além de menores níveis de glicose de jejum (DP: $92,17 \pm 6,05$; DHG: $119,0 \pm 2,54$; DHG+Ex: $100,5 \pm 4,66$; $p=0,003$); para o perfil lipídico, foram observadas diferenças para os níveis de colesterol total entre o grupo DHG vs. DP e DHG vs. DHG+Ex; para HDL-c, entre DHG vs. DHG+Ex e para os níveis de LDL-c, entre os grupos DP vs. DHG e DHG vs. DHG+Ex. Dados de nascimento da prole mostraram que fetos originados de mães submetidas a exercício físico apresentaram menor peso em relação aos grupos DP e HDG. Para a prole adulta, os resultados de análise de composição corporal mostraram que os animais oriundos de mães DHG+Ex apresentaram menor peso corporal médio em relação ao grupo DP/DHG, para a adiposidade corporal corrigida e peso do tecido adiposo epididimal, entre DHG/DHG vs. DHG+Ex/DHG. O perfil glicêmico, revelou melhora da tolerância à glicose e sensibilidade insulínica nos animais DHG+Ex/DHG em relação aos demais grupos DP/DHG e DHG/DHG. Esses achados foram acompanhados por menores níveis de glicose em jejum entre DP/DHG vs. DHG+Ex/DHG. Os resultados de análise do perfil lipídico indicaram diferenças estatisticamente significativas entre DP/DHG e os grupos DP/DP e DHG+Ex/DHG para os níveis de colesterol total; menores níveis de triglicerídeos no grupo DHG+Ex/DHG em relação aos grupos DP/DHG e DHG/DHG. Em conjunto, esses achados sugerem que exercício físico materno traz benefícios metabólicos para as mães e favorece fenótipo metabólico da prole, mesmo esta estando submetida a um ambiente obesogênico.

Palavras-chave: Obesidade materna. Exercício Físico. Metabolismo. Prole.

ABSTRACT

Maternal obesity and a sedentary lifestyle in the pre-gestational and pregnancy-lactary periods can result in important metabolic deleterious effects on the metabolic health of the mother and offspring, increasing the risk of cardiovascular diseases, obesity, and diabetes. Physical exercise promotes important health benefits, however, its role is still partially understood when it comes to the maternal-offspring context. The present study aims to evaluate the effects of physical exercise in the pregnant-lactary period on the body, and metabolic and molecular parameters on maternal and adult offspring fed a hyperglycemic diet. The study was divided into two cohorts, the first being carried out with female Swiss mice randomized into three groups (n=10/group): i) control group (PD), ii) group fed with a hyperglycemic diet (HGD), and iii) group submitted to physical exercise (HGD+Ex) in the pregnancy-lactary period. After the obesity induction period, the animals were mated and the protocol of aerobic exercise was initiated during the pregnancy-lactary period, for 42 days on alternate days, at a speed of 10 m/min. The second cohort comprised the follow-up of offspring from the animals of the first cohort. Four male animals were constituted: SD/SD, SD/HGD, HGD/HGD, and HGD+Ex/HGD. Body and biochemical parameters were measured. In the lactating-pregnant period, the animals submitted to physical exercise had lower body weight than the HGD group (SD: 47.93 ± 1.77 ; HGD: 55.54 ± 2.97 ; HGD+Ex: 46.40 ± 2.66 ; $p=0.037$). These findings were followed by lower body adiposity (SD: 0.056 ± 0.004 ; HGD: 0.12 ± 0.018 ; HGD+Ex: 0.070 ± 0.009 ; $p=0.002$) and ovarian adipose tissue weight (SD: 0.035 ± 0.003 ; HGD: 0.083 ± 0.013 ; HGD+Ex: 0.044 ± 0.008 ; $p=0.003$). The maternal glycemic profile showed improved glucose tolerance and insulin sensitivity in the HGD+Ex group about HGD, in addition to lower fasting glucose levels (SD: 92.17 ± 6.05 ; HGD: 119.0 ± 2.54 ; HGD+Ex: 100.5 ± 4.66 ; $p=0.003$); for the lipid profile, differences were observed for total cholesterol levels between the HGD group vs. PD and HGD vs. HGD+Ex; for HDL-c, between HGD vs. HGD+Ex and LDL-c levels between PD vs. HGD and HGD vs. HGD+Ex. Offspring birth data showed that fetuses from mothers who underwent physical exercise had lower weight than the PD and HGD groups. For adult offspring, the body composition analysis results showed that children from HGD+Ex mothers had lower mean body weight than the SD/HGD group, for corrected body adiposity and epididymal adipose tissue weight, between HGD/HGD vs. HGD+Ex/HGD. The glycemic profile revealed improved glucose tolerance and insulin sensitivity in HGD+Ex/HGD animals compared to the other SD/HGD and HGD/HGD groups. These findings were accompanied by lower fasting glucose levels between SD/HGD vs. HGD+Ex/HGD. The lipid profile analysis results indicated statistically significant differences between SD/HGD and the SD/SD and HGD+Ex/HGD groups for total cholesterol levels; lower triglycerides in the HGD+Ex/HGD group compared to the SD/HGD and HGD/HGD groups. Taken together, these findings suggest that maternal physical exercise brings metabolic benefits to mothers and favors the metabolic phenotype of the offspring, even when submitted to an obesogenic environment.

Keywords: Maternal obesity. Physical exercise. Metabolism. Offspring.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 PRODUTOS	
3.1 Artigo 1: Efeitos do exercício físico no período gravídico-lactário em camundongos fêmeas com obesidade e sua repercussão sobre a prole alimentada com dieta hiperglicídica	18
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
REFERÊNCIAS.....	44
ANEXO	
ANEXO A – Parecer Consubstanciado da Comissão de Ética e Bem-estar Animal da Universidade Estadual de Montes Claros.....	48

1 INTRODUÇÃO

A prevalência mundial da obesidade tem aumentado significativamente nas últimas décadas, tornando-se um grave problema de saúde (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2022). Estimativas sugerem que em 2025, 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estarão acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade (ABESO, 2022).

Diante dessa estimativa mundial, vale chamar a atenção para o Brasil que, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (2020), mais da metade da população brasileira adulta apresenta excesso de peso, 60,3%, ou seja, cerca de 96 milhões de pessoas, mostrando uma prevalência maior de excesso de peso entre os adultos do sexo feminino (62,6%) do que entre os do sexo masculino (57,5%). Acresça-se a isso, a obesidade está presente em 21,8% dos homens e em 29,5% das mulheres (ABESO, 2022; IBGE, 2020).

Atualmente, o diagnóstico do sobrepeso e obesidade é realizado pelo Índice de Massa Corporal (IMC), sendo considerado o principal indicador na avaliação do estado nutricional em adultos e recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). É um método simples, obtido pela divisão do peso, medido em quilogramas, pela altura ao quadrado, medida em metros (Kg/m^2) (ABESO, 2016, FEBRASGO, 2019). Apesar de ser um indicador aceito, essa definição não contempla toda a complexidade dos fenômenos associados ao excesso de adiposidade, gordura corporal e suas consequências metabólicas (HRUBY, 2015). No entanto, o IMC é o indicador universalmente usado para classificar o estado nutricional de um indivíduo. Assim, considera-se como sobrepeso na idade adulta quando a pessoa apresenta IMC entre 25 a 29,9 kg/m^2 e obesidade, um IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 (ABESO, 2016; FEBRASGO, 2019; OMS, 2021).

Ademais, em se tratando da obesidade, a doença é definida pela OMS como uma acumulação excessiva ou anormal de gordura que apresenta riscos para a saúde (OMS, 2021). A *Obesity Medicine Association* também traz outra definição para a obesidade, sendo considerada uma doença neurocomportamental, crônica, recidivante, multifatorial, em que o aumento na gordura corporal leva a uma disfunção do tecido adiposo, resultando em consequências adversas para a saúde metabólica, biomecânica e psicossocial (BAYS *et al.*, 2021).

Assim, neste contexto da crescente carga mundial da obesidade e sua associação com diferentes comorbidades, é que a obesidade tem sido descrita como uma pandemia e o seu grande avanço devam-se a uma série de fatores, como mudança de estilo de vida da população (LEE, 2020). Para Jou (2018), o desenvolvimento da obesidade decorre de interações entre perfil genético de maior risco, fatores sociais e ambientais, como por exemplo, inatividade física, ingestão calórica excessiva, uso de medicamentos obesogênicos e *status* socioeconômico. São insuficiente, disruptores endócrinos e microbiota intestinal também parecem estar associados à gênese da obesidade. Mattar *et al.* (2009), destaca que o consumo de alimentos ricos em gordura e açúcar são geralmente os mais baratos e nunca foi tão fácil obtê-los. O mesmo autor também acrescenta que os confortos da sociedade moderna criaram um ambiente obesogênico.

É sabido que a obesidade afeta diversos órgãos e tecidos corporais, sendo o tecido adiposo o mais notavelmente afetado. O tecido adiposo é um órgão responsável por desempenhar papéis essenciais na manutenção da homeostase dos lipídios e da glicose, e de acordo com o tipo (branco, bege e marrom) reside em vários locais anatômicos específicos em todo o corpo (CHAIT; HARTIGH, 2020; COHEN; KAJIMURA, 2021), conforme exemplificado na Figura 1. A composição celular, secreção e localização definem sua função na saúde e nas doenças metabólicas (CHAIT; HARTIGH, 2020).

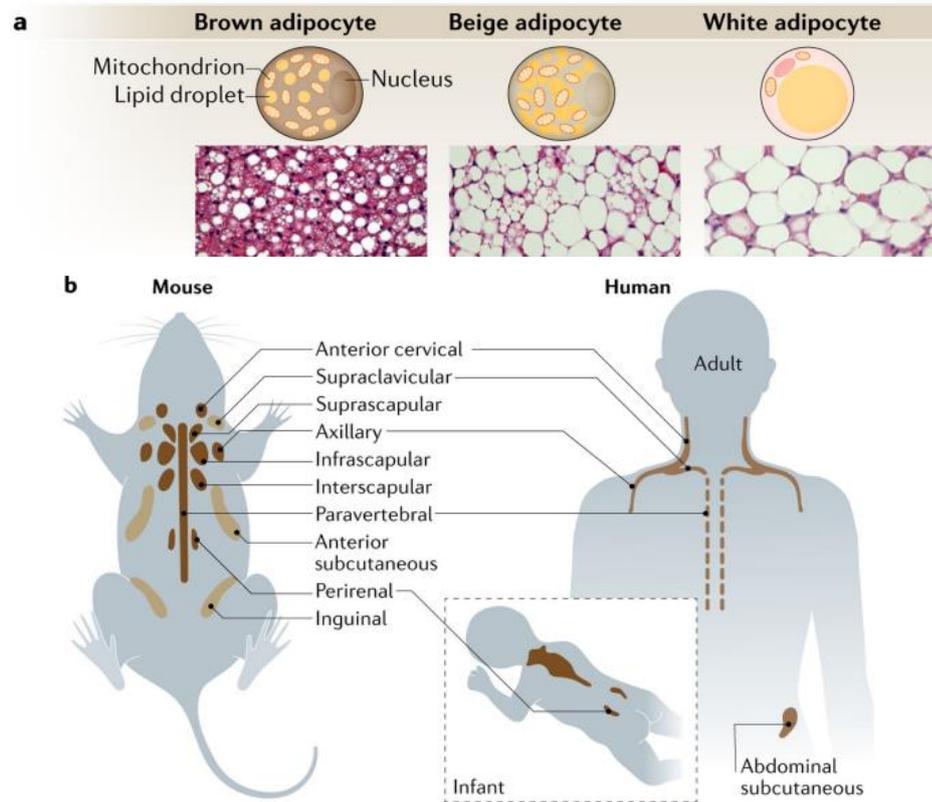


Figura 1: Características e distribuição anatômica em camundongos, na infância e adultos. A parte **a** demonstra as características morfológicas dos vários tipos de adipócitos e a parte **b** descreve a distribuição geral dos tecidos adiposos. Retirado de Cohen and Kajimura (2021).

O tecido adiposo branco (TAB) pode ser classificado como subcutâneo e visceral, sendo composto por muitos tipos de células diferentes. O TAB não está envolvido apenas no armazenamento de energia, mas também funciona como um órgão endócrino ativo, uma vez que secreta coordenadamente numerosas adipocinas, citocinas, quimiocinas e hormônios (CYPESS, 2022; KERSHAW; FLIER, 2004; MCGOWN; BIRERDINC; YOUNOSSI, 2014).

Na obesidade, os tecidos adiposos subcutâneos podem funcionar normalmente com a liberação esperada de adipocinas anti-inflamatórias (VISHVANATH; GUPTA, 2019), e, sua expansão está associada à presença de adipócitos menores e mais numerosos, juntamente com menores graus de inflamação e fibrose, atuando de forma protetora (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017). Por outro lado, o acúmulo patológico do TAB visceral, tipicamente caracterizada por hipertrofia de adipócitos, inflamação crônica e fibrose, está associado ao aumento do risco de resistência à insulina (VISHVANATH; GUPTA, 2019). Além disso, a obesidade tende a tornar o tecido adiposo disfuncional promovendo um ambiente pró-inflamatório, hiperlipidêmico e resistente à insulina (CHAIT; HARTIGH, 2020).

Corroborando esses achados, González-Muniesa e colaboradores (2017) mostraram que os TAB viscerais tendem a liberar uma quantidade aumentada de adipocinas pró-inflamatórias e suprimir a secreção de adipocinas anti-inflamatórias, criando assim um ambiente inflamatório, que contribui para o comprometimento metabólico e cardiovascular sistêmico que está associado aos distúrbios relacionados à obesidade. Alterações patológicas no TAB visceral acarreta em níveis mais elevados de necrose de adipócitos, em decorrência em parte devido as alterações no transporte de oxigênio causado pela expansão dos adipócitos e o recrutamento de macrófagos com fenótipos inflamatórios (macrófago M1) (GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017), Figura 2.

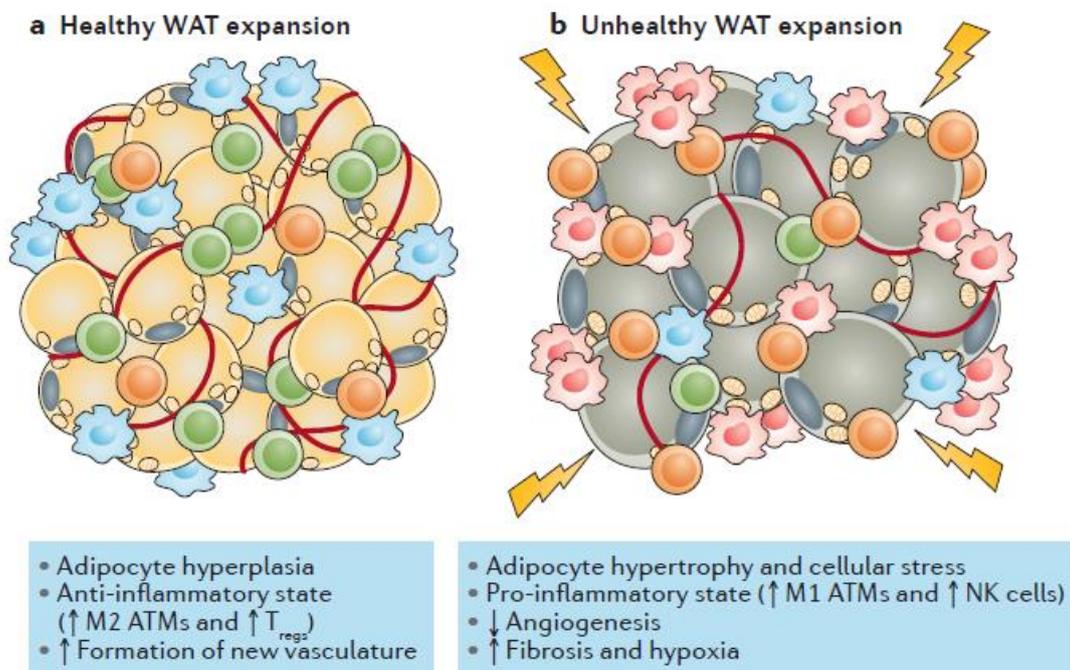


Figura 2: Expansão do tecido adiposo branco metabolicamente saudável versus expansão patológica durante a progressão da obesidade. Retirado de Kusminski et al. (2016).

Assim, diante das implicações da obesidade na saúde metabólica do indivíduo, a doença também está relacionada com complicações na gravidez, uma vez que, evidências crescentes mostram que a obesidade materna pode determinar a saúde da prole durante a infância e vida adulta, influenciando suas características metabólicas e cognitivas (CHANDRASEKARAN; NEAL-PERRY, 2017; CONTU; HAWKES, 2017; ERIKSSON *et al.*, 2015; GLASTRAS *et al.*, 2018; GODFREY *et al.*, 2017). Sabe-se que a gravidez representa um estresse fisiológico que requer mudanças dinâmicas e reguladas que afetam a adiposidade materna e fetal. O

acúmulo excessivo de tecido adiposo disfuncional definido por alterações metabólicas e moleculares causa graves consequências à saúde materna e do feto (CORRALES; VIDAL-PUIG; MEDINA-GÓMEZ, 2021).

O aumento expressivo da obesidade observado na população em geral, acarreta também maior prevalência de gestantes obesas, condição que está relacionada a maior risco de complicações na gravidez e desfechos perinatais adversos (MELCHOR *et al.*, 2019). Dessa forma, a obesidade feminina reflete como um importante problema de saúde pública (ALVES *et al.*, 2019), que, apesar da escassez de dados epidemiológicos sobre a prevalência de sobrepeso e obesidade em gestantes no Brasil, o estudo LINDA-Brasil conduzido com gestantes diagnosticadas com diabetes gestacional mostrou que a maioria apresentava maior IMC pré-gestacional e eram frequentemente obesas (SILVEIRA *et al.*, 2021).

Do ponto de vista obstétrico, a obesidade materna prejudica a função placentária, impedindo o desenvolvimento vasculogênico/angiogênico da placenta (STUART *et al.*, 2018). Ademais, a obesidade materna aumenta a resistência à ação da insulina, devido à exacerbação dos defeitos na função do tecido adiposo, aumento na expressão de marcadores inflamatórios e mobilização de glicose e lipídios na circulação materna. Tais alterações durante a gravidez podem levar a uma hiperinsulinemia no feto, causando ganho de peso excessivo devido a um aumento no potencial de adipogênese. Além disso, o estado metabólico adverso associado à obesidade materna causa alterações epigenéticas que modificam a remodelação da cromatina durante a adipogênese, uma vez que essas alterações epigenéticas mantidas nesse período, podem persistir na infância e na idade adulta e ser transmitidas transgeracional, causando obesidade e distúrbios metabólicos (CORRALES; VIDAL-PUIG; MEDINA-GÓMEZ, 2021), conforme exemplificado na Figura 3.

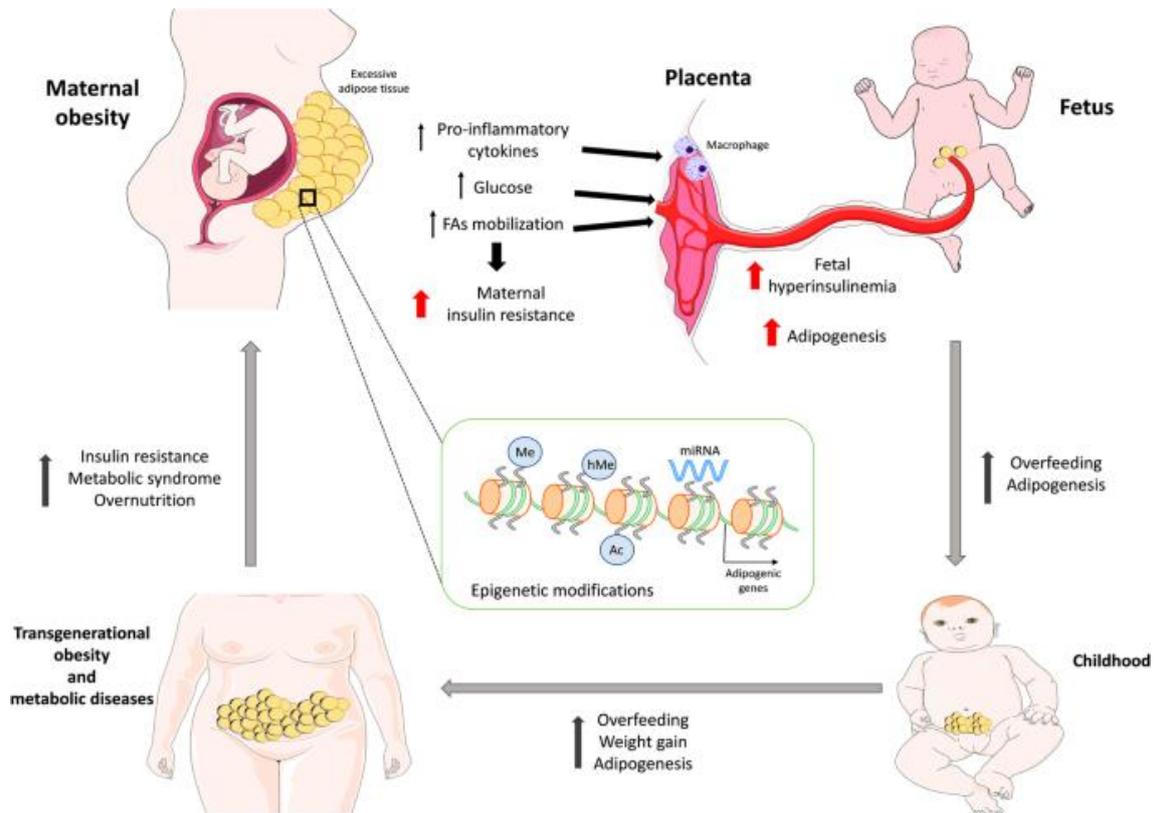


Figura 3: A interação dos efeitos da obesidade materna na placenta e feto e suas consequências para a prole na vida adulta do ponto de vista epigenético. O tecido adiposo quando submetido à uma supernutrição sustentada, altera sua composição celular e lipídica predispondo à resistência à insulina, diabetes e outros distúrbios metabólicos comprometendo o desfecho da gravidez. Além disso, o ganho excessivo de peso materno, no contexto da obesidade, predispõe a um aumento do fluxo de nutrientes da mãe para o feto através da placenta. O feto de uma mãe obesa acumulará mais adiposidade e poderá aumentar o risco de futuros distúrbios metabólicos mais tarde na vida. Retirado de Corrales, Vidal-Puig & Medina-Gómez (2021).

Somado a todos esses impactos provocados pela obesidade materna, os riscos na gestação e nos desfechos neonatais parecem aumentar progressivamente com o aumento do IMC (ALVES *et al.*, 2019). Alguns estudos mostram que os danos provocados pela obesidade materna podem levar a complicações como: distúrbios hipertensivos, diabetes, macrosomia fetal, obesidade pós-gestação, doenças cardiovasculares, além de outras complicações a longo prazo (CHANDRASEKARAN; NEAL-PERRY, 2017; CORRALES; VIDAL-PUIG; MEDINA-GÓMEZ, 2021; CONTU; HAWKES, 2017; ERIKSSON *et al.*, 2015; GLASTRAS *et al.*, 2018; GODFREY *et al.*, 2017; STUART *et al.*, 2018;). No entanto, os mecanismos que relacionam a obesidade materna, os efeitos na prole e intervenções eficazes para minimizar os desfechos adversos para a mãe e o feto são pouco elucidados.

Estudos têm demonstrado que o excesso de peso (sobrepeso e obesidade) durante a gravidez é o mais forte preditor de obesidade na prole (VIDO *et al.*, 2014). A obesidade materna e paterna

e diabetes tipo 2 são fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de disfunção metabólica na prole, mesmo quando a prole segue um estilo de vida saudável (KUSUYAMA *et al.*, 2020). A obesidade materna pode comprometer o metabolismo da glicose na prole (CORRALES; VIDAL-PUIG; MEDINA-GÓMEZ, 2021; ZHENG *et al.*, 2020). Isso pode levar a um ciclo vicioso de disfunção metabólica, onde aumentam as taxas de obesidade, pré-diabetes e diabetes em indivíduos em idade reprodutiva, propagando os riscos para as gerações subsequentes (ZHENG; ZHOU; XIAO, 2020).

Por outro lado, a prática de exercício físico pela mãe parece melhorar significativamente a saúde metabólica da prole (PERALES *et al.*, 2016; SON *et al.*, 2019). O exercício físico com intensidade leve a moderada é uma estratégia indicada para redução do ganho de peso na gestação (ACOG, 2020). Apesar de ser ampla as modalidades de exercícios que podem ser realizados durante a gestação, uma revisão sistemática conduzida por (PERALES *et al.*, 2016) com gestantes saudáveis buscando avaliar os benefícios dos exercícios na saúde materna ou nos resultados perinatais mostrou que a combinação de exercícios aeróbicos e resistidos durante a gestação é modalidade que parece induzir um efeito mais favorável na saúde materna. Segundo Brasil (2021), o exercício físico pode ser caracterizado por um tipo de atividade física planejada, estruturada e repetitiva que busca melhorar ou manter as capacidades físicas e o peso adequado (SON *et al.*, 2019).

Evidências apontam que os efeitos do exercício durante a gravidez levam à diminuição prática do risco de pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional diabetes gestacional, partos cesáreos, incontinência urinária, ganho de peso excessivo na gestação, depressão, melhora os níveis de glicose sanguínea, taxas de macrosomia fetal (MOTTOLA *et al.*, 2019).

Em modelos animais, o exercício parece melhorar a saúde metabólica materna e a macrosomia fetal (SON *et al.*, 2019). O exercício pode facilitar o desenvolvimento da placenta através da ativação do eixo mTORC1/proteína quinae (AMPK) (KAUFMAN; BROWN, 2016; SON *et al.*, 2019). Em adição, o exercício estimula o músculo a secretar miocinas incluindo a apelina, responsável por estimular a vasculogênese placentária (GILBERT, 2017), diminui a adiposidade e melhora o desenvolvimento neurocomportamental, conforme ilustrado pela Figura 4. No entanto, os mecanismos relacionados aos efeitos do exercício na prole ainda não foram completamente examinados.

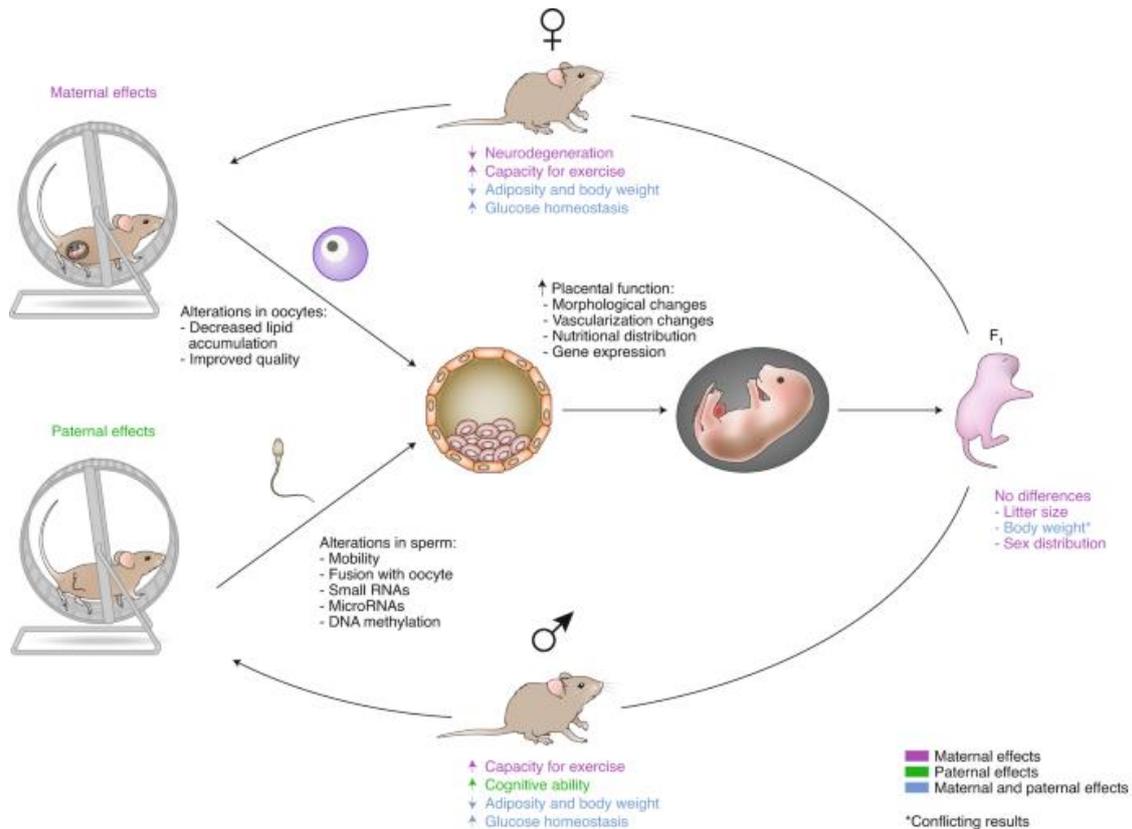


Figura 4. Efeitos do exercício físico materno e paterno no metabolismo da prole F1. O exercício físico materno melhora vários aspectos do metabolismo da prole, como aumento da capacidade cardiorrespiratória, melhora no desempenho cognitivo e da homeostase glicêmica e diminuição da adiposidade e peso corporal. Retirado de Kusuyama *et al.* 2020.

Neste contexto, e dadas as complicações gestacionais da obesidade materna a curto e longo prazo para o binômio mãe-filho, e diante dos potenciais efeitos do exercício físico sobre a obesidade materna, especialmente devido seus impactos na prole, e pela escassez de pesquisas que avaliem os efeitos do exercício físico aeróbico no período gravídico-lactário de camundongos expostas à dieta indutora de obesidade e as repercussões sobre a prole, o presente estudo levanta a seguinte questão norteadora: a) a prática de exercício físico aeróbico no período gravídico-lactário em camundongos com obesidade pode gerar uma resposta protetora à prole exposta a um ambiente obesogênico? b) quais os efeitos do exercício físico no período gravídico-lactário sobre o metabolismo materno?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Avaliar os efeitos do exercício físico aeróbico no período gravídico-lactário de camundongos fêmeas com obesidade e sua repercussão sobre o fenótipo metabólico da prole submetida a um ambiente obesogênico.

2.2 Objetivos específicos:

Avaliar os efeitos do exercício físico aeróbico sobre:

- a) composição corporal e consumo alimentar das mães e da prole;
- b) os perfis lipídico e glicêmico das mães e da prole;
- c) parâmetros fetais, como número de filhos, peso e comprimento ao nascer.

3 PRODUTOS TÉCNICO-CIENTÍFICOS

3.1 Produto 1: *Exercício físico no período gravídico-lactário melhora parâmetros metabólicos maternos e protege a prole de efeitos deletérios associados ao consumo de dieta hiperglicídica*, submetido ao periódico **Archives of Endocrinology and Metabolism** (Qualis Capes na subárea interdisciplinar: B1)

3.1 Produto 1

Exercício físico no período gravídico-lactário melhora parâmetros metabólicos maternos e protege a prole de efeitos deletérios associados ao consumo de dieta hiperglicídica

Diana Matos Silva¹, Matheus Felipe Alves², João Marcus Oliveira Andrade^{1,2,3}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS). Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

² Departamento de Enfermagem. Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

³ Programa de Pós- Graduação em Alimentos e Saúde (PPGAS). Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

A obesidade materna e o estilo de vida sedentário nos períodos pré-gestacional e gravídico-lactário podem resultar em efeitos de longo prazo na saúde metabólica da mãe e da prole, aumentando o risco de doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes. Sabidamente, o exercício físico promove importantes benefícios à saúde materna e da prole. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos do exercício físico em camundongos fêmea no período gravídico-lactário sobre parâmetros corporais, metabólicos e moleculares materno e da prole adulta alimentada com dieta hiperglicídica. O estudo foi dividido em duas coortes, sendo a primeira realizada com camundongos fêmea Swiss randomizados em três grupos: *i*) grupo controle (DP), *ii*) grupo alimentado com dieta hiperglicídica (DHG) e *iii*) grupo submetido a exercício físico (DHG+Ex) no período gravídico-lactário. A segunda coorte compreendeu o acompanhamento das proles advindas dos animais da primeira coorte. Foram constituídos quatro grupos de animais machos, sendo DP/DP, DP/DHG, DHG/DHG e DHG+Ex/DHG. Foram mensurados parâmetros corporais, bioquímicos e histológicos. Nas mães, o exercício físico levou à diminuição do peso e da adiposidade corporal, melhorou a tolerância à glicose, sensibilidade insulínica e o perfil lipídico (por diminuição dos níveis de LDL-c e aumento de HDL-c); na prole, observou-se menor peso ao nascer e na fase adulta, além de menor adiposidade corporal; houve ainda, melhora dos perfis glicêmico e lipídico, caracterizados por melhores níveis de glicose, colesterol total e triglicerídeos. Em conjunto, esses achados sugerem que exercício físico materno traz benefícios metabólicos para as mães e favorece fenótipo metabólico da prole, mesmo esta estando submetida a um ambiente obesogênico.

Palavras-chave: Exercício físico. Obesidade materna. Metabolismo. Prole adulta.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal, sendo diagnosticada, habitualmente pelo Índice de Massa Corporal ≥ 30 Kg/m². É considerada o distúrbio metabólico mais comum e prevalente em todo o mundo, sendo importante fator associado a outras comorbidades, como doenças cardiovasculares e diabetes (1). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, quase 39% dos adultos com 18 anos ou mais estavam acima do peso em 2016 e 13% eram obesos, incluindo mulheres em idade reprodutiva (2-4).

A obesidade materna é caracterizada por alterações no Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional ou no ganho de peso gestacional excessivo, sendo influenciada por diversos fatores ambientais e levando ao aumento de chances de desenvolvimento de complicações materno-fetais, como risco de diabetes gestacional, doença hipertensiva específica da gravidez, anomalias congênitas, macrosomia, morte fetal, cesariana e hemorragia pós-parto (5-8).

Além das implicações relacionadas ao desenvolvimento de complicações na gravidez, estudos mostram a obesidade materna como um dos principais determinantes da saúde da prole. Um ambiente materno obesogênico, pré-gestacional, gestacional e lactário, aumenta o risco de desenvolvimento de obesidade e doenças cardiometabólicas na prole na fase adulta (7, 9, 10). A adoção de estratégias terapêuticas que minimizem os impactos da obesidade materna emerge como um promissor campo de investigação científica.

O exercício físico é uma das mais importantes estratégias de promoção de saúde, modulando benéficamente, diversas respostas corporais, que agem reduzindo o risco de desenvolvimento de muitas doenças crônicas (11). É capaz de modular a expressão de citocinas pelo músculo esquelético e tecido adiposo branco, diminuindo a deposição de

gordura hepática, a adiposidade visceral e aumentado a massa muscular, além de melhorar a sensibilidade insulínica e reduzir a inflamação sistêmica de baixo grau que é associada à obesidade (12). Evidências apontam que intervenções maternas, incluindo dieta e exercício físico, podem reduzir a influência metabólica adversa na prole, reduzindo o ganho de peso, distúrbios cardiovasculares e melhorando a tolerância à glicose (13).

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do exercício físico durante o período gravídico-lactário, e sua influência sobre o metabolismo materno e da prole alimentada com dieta hiperglicídica.

2 MATERIAS E MÉTODO

2.1 Desenho do estudo

Consiste em um estudo experimental dividido em duas coortes. **A coorte 1** foi constituída por 30 camundongos fêmea, primíparas, da linhagem Swiss, com seis semanas de vida divididos em dois grupos, de acordo com o tipo de dieta recebida: *i*) dieta padrão (DP; n=10 animais) e *ii*) dieta hiperglicídica (DHG; n=20 animais), durante 14 semanas para indução da obesidade. Após esse período, o grupo DHG foi subdividido em dois grupos: DHG e DHG + exercício físico aeróbico (DHG+Ex) e todos animais foram acasalados na proporção 1 macho / 2 fêmeas. Logo após a identificação do tampão mucoso vaginal (sinal de presunção da prenhez), foi iniciado o programa de treinamento, estendendo-se pelo período gravídico/lactário, que compreendeu seis semanas) (Figura 1). Após o desmame, as proles foram randomizadas em novos grupos de estudo, constituindo a coorte 2. **A coorte 2** foi realizada com 24 camundongos machos de quatro semanas de idade, divididos em quatro grupos (n=6 animais/grupo); sendo formado dois grupos a partir do grupo de mães DP, um mantido com dieta padrão (G1: DP/DP) e outro alimentado com dieta hiperglicídica (G2: DP/DHG); outro grupo foi originado de mães

DHG (G3: DHG/DHG) e o último grupo originado de mães DHG+Ex (DHG+Ex/DHG); os grupos G3 e G4 foram alimentados com dieta hiperglicídica. A coorte 2 teve duração de oito semanas.

Os grupos foram mantidos em gaiolas (41x34x18 cm; n=4/5 animais por gaiola), sob ciclo de luminosidade (claro-escuro) de 12/12 horas (luzes acesas das 7:00 às 19:00) a $25\pm 2^{\circ}\text{C}$, umidade relativa do ar de $60\pm 5\%$, e baixo nível sonoro $<40\text{ dB}$, além de livre acesso à dieta e água. No experimento foi usada dieta padrão (grupo DP) composta 65,8% de carboidratos, 3,1% de gorduras e 31,1% de proteínas, contendo 4,0 Kcal/g e dieta hiperglicídica (DHG), composta por 45% de leite condensado, 10% de açúcar refinado e 45% da dieta padrão; a composição de macronutrientes é de 74,2% de carboidratos, 5,8% de gorduras e 20% de proteínas, contendo 4,4 Kcal/g; a DHG possui alto teor de carboidratos refinados (primariamente sacarose) quando comparada à dieta DP; desse modo, tendo importantes propriedades de indução de ganho de gordura corporal e de alterações metabólicas (14-16).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação e Bem-Estar Animal (CEEBEA) da Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil (nº 201/2021).

2.2 Mensuração do peso corporal e do consumo alimentar

O peso corporal e o consumo alimentar dos animais foram mensurados duas vezes por semana, em dias e horários fixos e previamente definidos (terça-feira e sexta-feira, às 8:00), usando balança semi-analítica. Para o peso corporal foram registrados os valores por animal, em gramas, ao longo de todo o tempo do experimento, bem como as médias por grupo em cada dia de mensuração. Em relação ao consumo alimentar em calorias, foi obtida a média por grupo, sendo corrigida pelo peso corporal e pelo intervalo de dias

(consumo alimentar final – consumo alimentar inicial = x; x/animais por gaiola/número de dias = y; y/peso corporal médio do grupo no período de avaliação).

2.3 Protocolo de exercício físico em esteira

O exercício físico aeróbico foi realizado na esteira motorizada adaptada para camundongos, com seis baias individuais, modelo SLP 033A (Scienlabor, São Paulo, Brasil). Na última semana do período de indução da obesidade, os animais iniciaram o procedimento de aclimação na esteira, em dias alternados, que consistiu de 5 minutos de repouso na esteira seguidos por 5 minutos de corrida a velocidade de 5 m/min., e inclinação de 5°, sob leve estimulação elétrica (até 0,4 mA) pela grade localizada ao final da lona de corrida. A intensidade relativa do treinamento foi dada pela velocidade de corrida correspondente a 30% da Vmax (velocidade máxima) alcançada no teste de corrida com velocidade incremental até a fadiga, ocorrido no último dia de semana de aclimação. Os animais foram submetidos ao exercício físico durante todo o período gravídico-lactário, em dias alternados por 30 minutos a uma velocidade de 10 m/min.

2.4 Ultrassonografia do tecido adiposo gonadal

As imagens de ultrassonografia da espessura do tecido adiposo gonadal dos camundongos fêmea (mães) foram obtidas na última semana da fase de indução de obesidade para comprovar as alterações da adiposidade corporal induzida pela dieta hiperglicídica. Os animais foram anestesiados usando Quetamina (100 mg/Kg) e Xilazina (30 mg/Kg) (Ceva Santé Animale®, Brazil) via intraperitoneal, e em seguida submetidos à tricotomização da região abdominal. Para aquisição das imagens, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, imobilizados manualmente; usou-se o aparelho ultrassonográfico GE LOGIQ e com transdutor de alta frequência L8-18i (GE Healthcare,

EUA). Todas as imagens foram realizadas no modo de brilho fundamental (modo B), com otimização de ganho e as configurações de compensação de ganho de tempo foram mantidas constante ao longo do experimento.

2.5 Teste intraperitoneal de tolerância à glicose e teste de sensibilidade à insulina

O teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipTTG) foi realizado após jejum noturno de 12 horas, usando injeção intraperitoneal de glicose hipertônica a 50% peso/volume (Samtec[®], Brasil) na dose de 2g/Kg de peso corporal. Foram obtidas amostras de sangue periférico através de pequeno corte na porção distal da cauda dos animais, em um volume estimado em 5-10 μ L por coleta, nos tempos 0 (basal), 15, 30, 60 e 120 minutos após a injeção para mensuração dos níveis de glicose, usando glicosímetro Accu-Chek (Roche Diagnostics[®], USA).

O teste intraperitoneal de sensibilidade à insulina (ipTSI) foi realizada pela manhã, com os animais em estado alimentado. Os animais receberam insulina 100UI/mL (Insulin N[®], Novo Nordisk) na dose de 0,75UI/Kg de peso corporal, sendo mensurados os valores de glicose nos tempos 0 (basal), 15, 30, 60 e 120 minutos após a injeção. Os procedimentos de coleta e análise dos níveis de glicose foram semelhantes aos descritos para o ipTTG.

2.6 Eutanásia e análise da composição corporal

Após jejum noturno de 12 horas, os animais foram anestesiados usando Cloridrato de Ketamina 100mg/Kg e Xilazina 30mg/Kg por via intraperitoneal e em seguida, foram submetidos à eutanásia pela técnica de decapitação por guilhotina. Imediatamente após o sacrifício, foram obtidas amostras de sangue total e realizadas as coletas de tecido adiposo branco (epididimal, mesentérico, retroperitoneal e inguinal) e marrom. O índice de

adiposidade corporal (%) foi calculada a partir da fórmula: \sum peso dos tecidos epididimal, mesentérico e retroperitoneal (g)/peso do animal (g) x 100). O peso do tecido adiposo inguinal e marrom foram corrigido pelo peso corporal do animal em gramas: peso do tecido adiposo (g)/peso do animal (g).

2.7 Determinação de parâmetros bioquímicos

O soro foi obtido após centrifugação do sangue total a 3.200 rpm por 10 minutos e armazenado a -20°C até a realização das análises bioquímicas. Foram avaliados níveis de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, glicose e insulina usando kits específicos (In Vitro Diagnostica®, Brasil) e analisados no aparelho Humastar 200 (In Vitro Diagnostica®, Brasil). Os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculado usada a fórmula proposta por Friedewald (17).

2.8 Análises estatísticas

Os dados foram expressos em médias \pm erro padrão da média (SEM) e analisados usando o programa estatísticos *GraphPad Prism* versão 7.0, sendo inicialmente submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Em seguida, comparações múltiplas foram realizadas usando *One-way* ANOVA teste, seguido do pós-teste de Turkey. Para as análises dos testes ipGTT e ipIST foi usando o teste *Two-way* ANOVA. Consideraram-se significativas as comparações que obtiveram valores de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Os resultados da primeira etapa do estudo, que compreendeu a indução de obesidade, mostraram que o grupo DHG apresentou maior peso corporal (Figura 1A), com maior diferença no ganho de peso (DP: $7,85 \pm 1,26$ vs. DHG: $16,46 \pm 1,92$;

$p < 0,0001$; Figura 2B). Esses achados foram corroborados por maior espessura do coxim de tecido adiposo ovariano nos animais do grupo DHG (DP: $0,53 \pm 0,02$ vs. DHG: $0,76 \pm 0,02$; $p = 0,0001$; Figura 2C). Não foi observada diferença estatisticamente significativa no consumo alimentar (Kcal/dia/grama de animal) entre os grupos (Figura 2D).

No período gravídico-lactário, os animais submetidos a exercício físico apresentaram menor peso corporal em relação ao grupo DHG (DP: $47,93 \pm 1,77$; DHG: $55,54 \pm 2,97$; DHG+Ex: $46,40 \pm 2,66$; $p = 0,037$; Figuras 3A-B). Esses achados foram seguidos por menor adiposidade corporal (DP: $0,056 \pm 0,004$; DHG: $0,12 \pm 0,018$; DHG+Ex: $0,070 \pm 0,009$; $p = 0,002$; Figura 3C) e peso do tecido adiposo ovariano (DP: $0,035 \pm 0,003$; DHG: $0,083 \pm 0,013$; CV: $0,044 \pm 0,008$; $p = 0,003$; Figura 3D). Não foi observada diferença estatisticamente significativa no consumo alimentar no período gravídico-lactário (Figura 3E).

O perfil glicêmico materno mostrou melhora da tolerância à glicose e sensibilidade à insulina no grupo DHG+Ex em relação ao DHG (Figuras 4A-B), além de menores níveis de glicose de jejum (DP: $92,17 \pm 6,05$; DHG: $119,0 \pm 2,54$; DHG+Ex: $100,5 \pm 4,66$; $p = 0,003$; Figura 4C). Para os níveis de insulina, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Figuras 4D). Para o perfil lipídico, foram observadas diferenças para os níveis de colesterol total entre o grupo DHG vs. DP e DHG vs. DHG+Ex (DP: $167,7 \pm 4,37$; DHG: $199,5 \pm 3,22$; DHG+Ex: $174,2 \pm 5,23$; $p = 0,0003$; Figura 4E); para HDL-c, entre DHG vs. DHG+Ex (DP: $44,83 \pm 2,24$; DHG: $42,33 \pm 2,15$; DHG+Ex: $51,5 \pm 2,47$; $p = 0,034$; Figura 4G) e para os níveis de LDL-c, entre os grupos DP vs. DHG e DHG vs. DHG+Ex (DP: $97,2 \pm 4,36$; DHG: $142,2 \pm 4,41$; CV: $108,8 \pm 6,25$; $p = 0,0004$; Figura 4H). Para triglicérides não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Figura 4F).

Dados de nascimento da prole mostraram não haver diferenças em relação ao tamanho da prole e comprimento fetal (Figuras 5A e C). Os fetos originados de mães submetidas a exercício físico apresentaram menor peso em relação aos grupos DP e DHG (DP: $1,83 \pm 0,05$; DHG: $3,03 \pm 0,04$; DHG+Ex: $1,50 \pm 0,025$; $p < 0,0001$; Figura 5B).

Os resultados de análise de composição corporal das proles acompanhadas mostraram que os animais oriundos de mães DHG+Ex apresentaram menor peso corporal médio em relação ao grupo DP/DHG (DP/DP: $42,52 \pm 0,79$; DP/DHG: $48,87 \pm 1,56$; DHG/DHG: $44,46 \pm 1,25$; DHG+Ex/DHG: $41,89$; $p = 0,0004$; Figura 6A). A variação entre o peso final e inicial da prole mostrou diferença apenas entre os grupos DP/DP e DP/DHG (Figura 6B), apesar de uma variação de 24,0% no peso corporal entre DP/DHG e DHG+Ex/DHG. Para a adiposidade corporal corrigida, foram observadas diferenças entre DP/DP vs. DHG/DHG e DHG/DHG vs. DHG+Ex/DHG (DP/DP: $0,026 \pm 0,002$; DP/DHG: $0,04 \pm 0,006$; DHG/DHG: $0,052 \pm 0,003$; DHG+Ex/DHG: $0,036 \pm 0,003$; $p = 0,002$; Figura 6C); e para o peso do tecido adiposo epididimal entre DP/DP vs. DP/DHG, DP/DP vs. DHG/DHG e DHG/DHG vs. DHG+Ex/DHG (DP/DP: $0,015 \pm 0,003$; DP/DHG: $0,035 \pm 0,004$; DHG/DHG: $0,038 \pm 0,001$; DHG+Ex/DHG: $0,025 \pm 0,002$; $p = 0,0001$; Figura 6D). Para o consumo alimentar em Kcal/dia não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Figura 6E).

Para o perfil glicêmico, foi evidenciado melhora da tolerância à glicose e sensibilidade insulínica nos animais DHG+Ex/DHG em relação aos demais grupos DP/DHG e DHG/DHG (Figuras 7A-B). Esses achados foram acompanhados por menores níveis de glicose em jejum entre DP/DHG vs. DHG+Ex/DHG (DP/DP: $87,8 \pm 1,90$; DP/DHG: $115,2 \pm 3,27$; DHG/DHG: $108,0 \pm 3,18$; DHG+Ex/DHG: $97,3 \pm 3,02$; $p < 0,0001$; Figura 7C). Para os níveis de insulina, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Figura 7D). Os resultados de análise do perfil lipídico

indicaram diferenças estatisticamente significativas entre DP/DHG e os grupos DP/DP e DHG+Ex/DHG para os níveis de colesterol total (DP/DP: $167,4 \pm 3,70$; DP/DHG: $187,2 \pm 4,58$; DHG/DHG: $172,7 \pm 1,70$; DHG+Ex/DHG: $170,5 \pm 4,63$; $p=0,01$; Figura 7E). Foram observadas menores níveis de triglicerídeos no grupo DHG+Ex/DHG em relação aos grupos DP/DHG e DHG/DHG (DP/DP: $81,8 \pm 5,46$; DP/DHG: $104,4 \pm 4,13$; DHG/DHG: $101,7 \pm 1,80$; DHG+Ex/DHG: $82,17 \pm 3,09$; $p=0,0002$; Figura 7F). Para os níveis de HDL e LDL-c não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Figuras 7G-H).

DISCUSSÃO

A obesidade materna é um importante fator associados a desfechos metabólicos desfavoráveis para a prole, especialmente quando essa é submetida a um ambiente dietético obesogênico. A identificação de estratégias que auxiliem na minimização dos efeitos deletérios da obesidade emerge como um promissor campo de investigação científica. Há muito tempo se reconhece que o exercício físico traz benefícios importantes para a saúde, sendo importante estratégia de prevenção e tratamento de doenças, como a obesidade e o diabetes. No presente estudo foi hipotetizado que a prática de exercício físico no período gravídico-lactário em camundongos fêmea com obesidade levaria à melhora de parâmetros corporais e metabólicos nas mães, que se estenderia para a prole, mesmo sendo submetida a um ambiente obesogênico, estimulado pelo consumo de dieta hiperglicídica. Assim, foi evidenciado que o exercício físico foi capaz de induzir nas mães, diminuição do peso e da adiposidade corporal, melhora da tolerância à glicose, sensibilidade insulínica e do perfil lipídico (por diminuição dos níveis de LDL-c e aumento de HDL-c); na prole, observou-se menor peso ao nascer e na fase adulta, além

de menor adiposidade corporal; houve ainda, melhora dos perfis glicêmico e lipídico, caracterizados por melhores níveis de glicose, colesterol total e triglicerídeos.

Os efeitos do exercício físico durante a gravidez sobre os resultados maternos e fetais têm sido amplamente investigados, com inúmeras pesquisas mostrando que essa prática é segura e benéfica para a mãe e o feto, sendo uma das intervenções mais eficazes e comumente recomendadas para o tratamento de condições como obesidade (18-21). Também, já se postula que o exercício físico durante a gravidez pode ser igualmente eficaz na prevenção da herança intergeracional da disfunção metabólica, prevenindo a prole de efeitos deletérios associados à obesidade (22).

O exercício físico durante a gestação e lactação também contribuiu para a redução das reservas de gordura visceral (mesentérica) e melhora do metabolismo de glicose/insulina em mães e na prole adulta de ratos Wistar (23). Wang *et al.* mostraram que o exercício físico no início da gravidez e realizado pelo menos 30 minutos e três vezes por semana, esteve associado a uma redução significativa no peso gestacional e na frequência de diabetes gestacional em mulheres com sobrepeso/obesidade (24). Em outro estudo, agora sobre a saúde da prole, foi mostrado que o exercício físico foi capaz de modular a composição corporal e o metabolismo glicêmico da prole de segunda geração (25).

No presente estudo foi observado melhora de parâmetros lipídicos na mãe e prole. Estudos encontraram uma associação significativa entre o maior IMC e níveis adversos de lipídeos plasmáticos na prole, com baixos níveis de HDL-c e altos níveis de LDL-c (26, 27). Em outro estudo, foi mostrado que a obesidade materna influenciou a disponibilidade de lipídios para o feto e, conseqüentemente, afetou o lipidoma do coração fetal (28). Ademais, foi mostrado que o exercício físico materno preveniu o aumento na deposição de lipídios placentários (29). O acúmulo de lipídeos na placenta pode interferir

na angiogênese e na capacidade dos vasos maternos de invadir o trofoblasto e, portanto, prejudicar a troca de nutrientes e gases entre a mãe e o feto, afetando o desenvolvimento fetal (29). Ainda, foi mostrado por Vega et al., que o exercício físico materno preveniu completamente o aumento de triglicérides induzido pela obesidade materna e preveniu parcialmente o aumento de colesterol (30). Em outro estudo, a prole originada de mães submetidas a treino de alta intensidade antes/durante à prenhez, apresentaram melhora do perfil lipídico por menores níveis de colesterol total e LDL-c (31).

Em nosso estudo foi evidenciado menor peso fetal ao nascer no grupo de mães submetidas ao exercício físico. Diversos estudos indicam que o exercício físico materno pré-gestacional e gravidez está associado a maiores taxas de parto a termo, medidas de parto normalizadas e redução do risco de macrosomia, além de afetar a adiposidade corporal da prole. O ambiente placentário é um grande determinante primordial para a oferta de nutrientes para o feto, determinante para o crescimento fetal. Alterações placentárias e a oferta excessiva de nutrientes observados na obesidade favorecem o desenvolvimento de macrosomia e condicionam a prole a maior adiposidade ao nascimento e na vida adulta.

Outro achado em nosso estudo foi a menor adiposidade corporal na prole oriundo de mães submetidas ao exercício físico. Em humanos, a obesidade materna está associada a um risco aumentado de seu filho ter adiposidade aumentada durante a infância e obesidade na idade adulta (32). Estudos em animais avaliando o efeito da obesidade materna/dietas obesogênicas na adiposidade da prole parecem apoiar dados de associação humana e mostram resultados consistentes em todas as espécies, sendo que filhos de mães obesas/alimentadas com dieta rica em gordura mostram aumento da adiposidade e hipertrofia de adipócitos no pós-natal (33-35).

Em nosso estudo, foi observado que a prole oriunda de mães submetidas ao exercício físico apresentou, em diversos aspectos, uma “memória metabólica” que a protegeu de efeitos deletérios de um ambiente obesogênico induzido pelo consumo de dieta hiperglicídica. Uma possível explicação para esses achados, e que não foram investigados em nosso estudo, certamente envolve o papel do exercício físico na modulação de processos epigenéticos. Os processos epigenéticos estão emergindo como um importante mecanismo através do qual a memória epigenética, que representa uma associação entre as características determinadas pelo DNA e diferentes exposições ambientais sobre esse material genético, se relaciona com diversas consequências para vários órgãos e sistemas. Modificações epigenéticas têm sido propostas como um mecanismo que liga a adiposidade materna aos resultados na prole. Além disso, agora, estão surgindo evidências de que processos epigenéticos podem atuar em três ou mais gerações e através da linha paterna (36-38).

Em resumo, o presente estudo abre uma importante perspectiva na compreensão do papel do exercício físico no metabolismo materno e da prole, no contexto da obesidade. Assim, a prática de exercício físico no período gravídico-lactário pode trazer benefícios para saúde materna e, por consequência, imprimir uma programação metabólica protetora na prole adulta, mesmo sob um ambiente obesogênico. O presente estudo ainda carece de aprofundamento na realização de análises moleculares em tecidos vitais, como placenta, músculo esquelético e adiposo branco e marrom.

Figuras

Figura 1.

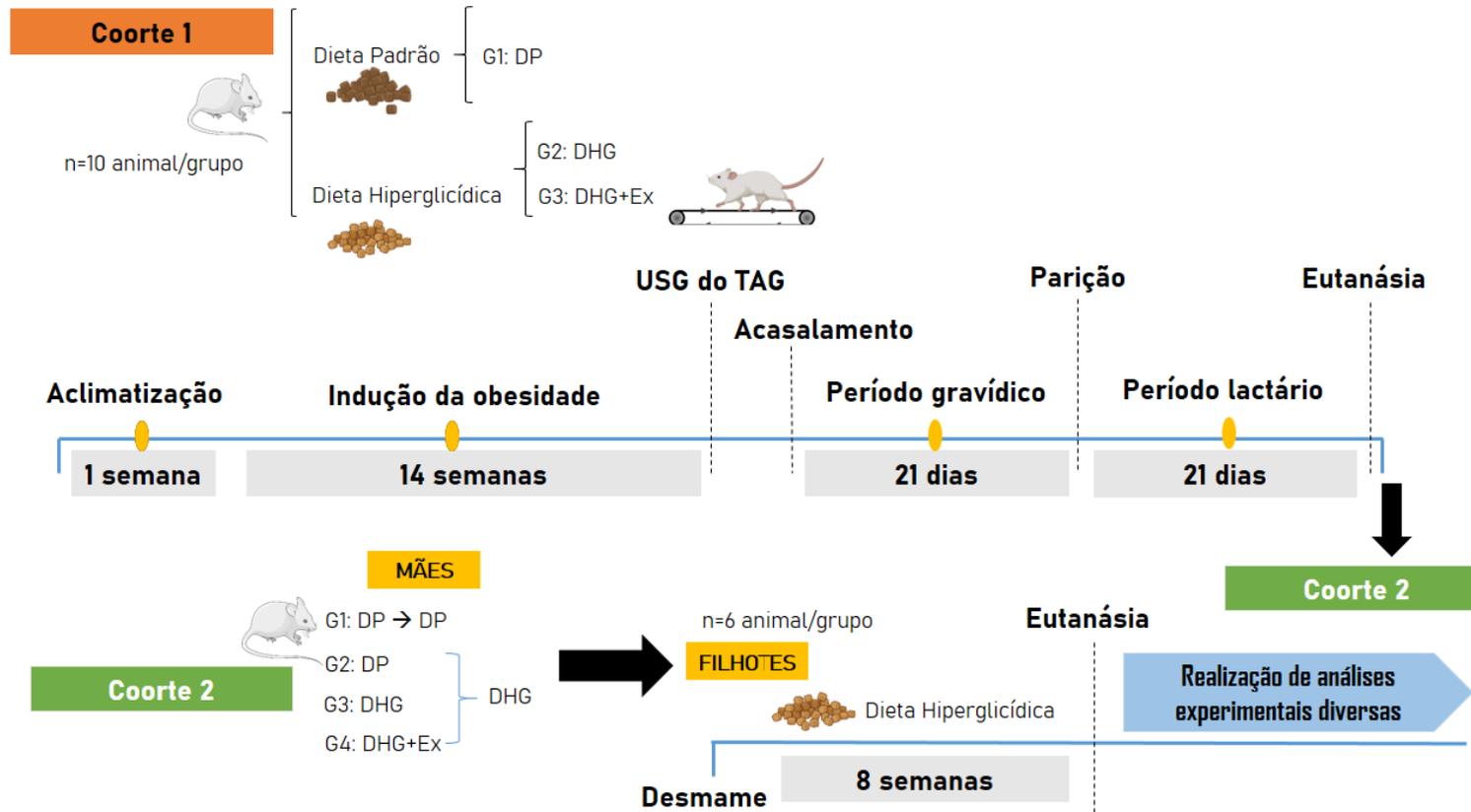


Figura 1. Linha do tempo do estudo. DP: dieta padrão; HGD: dieta hiperglicídica; HGD+Ex: dieta hiperglicídica + exercício físico; USG: ultrassonografia; TAG: tecido adiposo gonadal.

Figura 2.

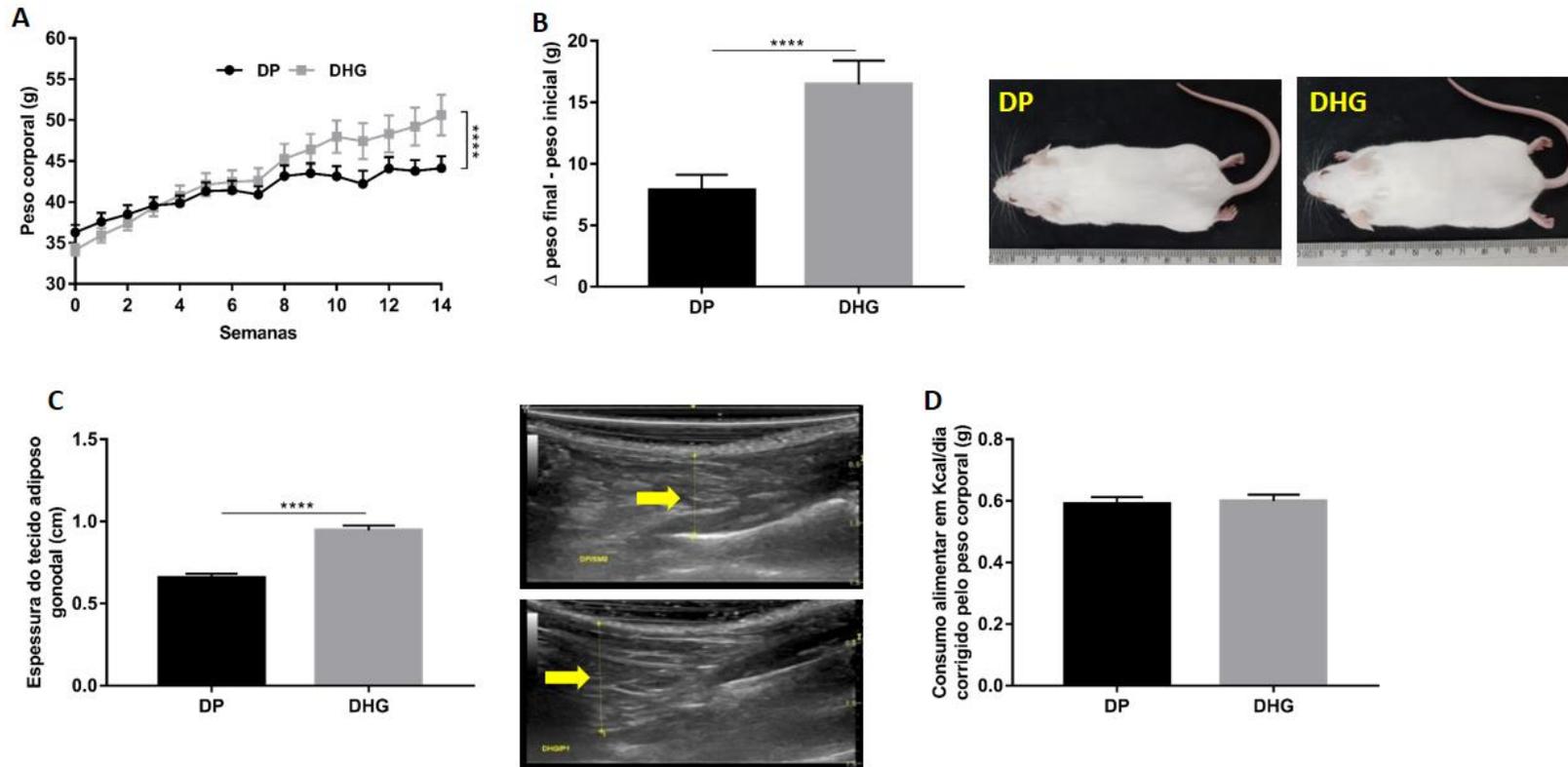


Figura 2. Composição corporal e consumo alimentar no período de indução da obesidade. Peso corporal em gramas (A), variação em gramas do peso corporal (final – inicial) (B), espessura do coxim do tecido adiposo gonadal (C), consumo alimentar em Kcal/animal/dia corrigida pelo peso corporal (D). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=10 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 e ****p<0,0001. Dados analisados por *One-way ANOVA test* e *pós-teste de Bonferroni*.

Figura 3.

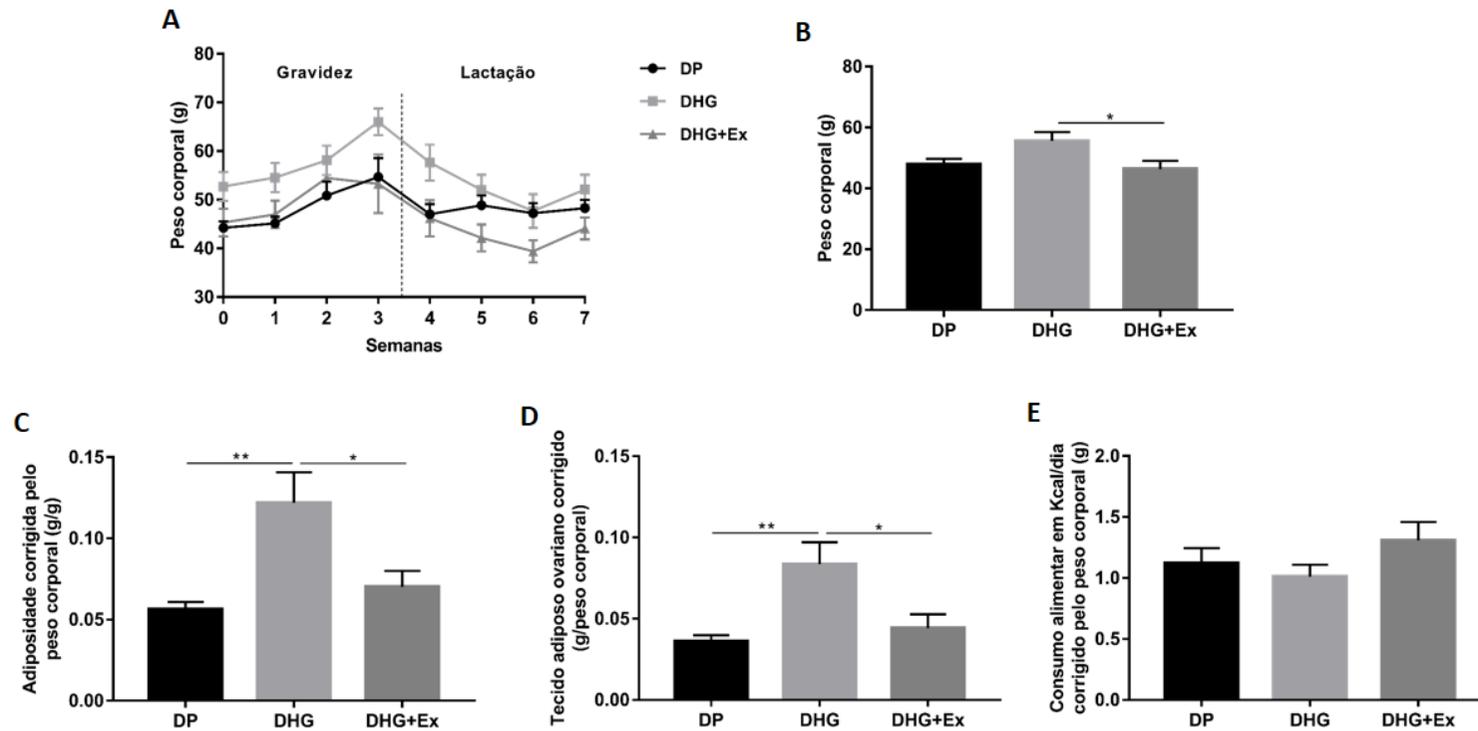


Figura 3. Efeitos do exercício físico sobre a composição corporal e consumo alimentar no período gravídico-lactário. Peso corporal em gramas no período gravídico-lactário (A-B), adiposidade visceral corrigida pelo peso corporal (C), peso do tecido adiposo ovariano corrigido pelo peso corporal (D), consumo alimentar em Kcal/animal/dia corrigida pelo peso corporal (E). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=10 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 e ****p<0,0001. Dados analisados por *One-way ANOVA test* e *pós-teste de Bonferroni*.

Figura 4.

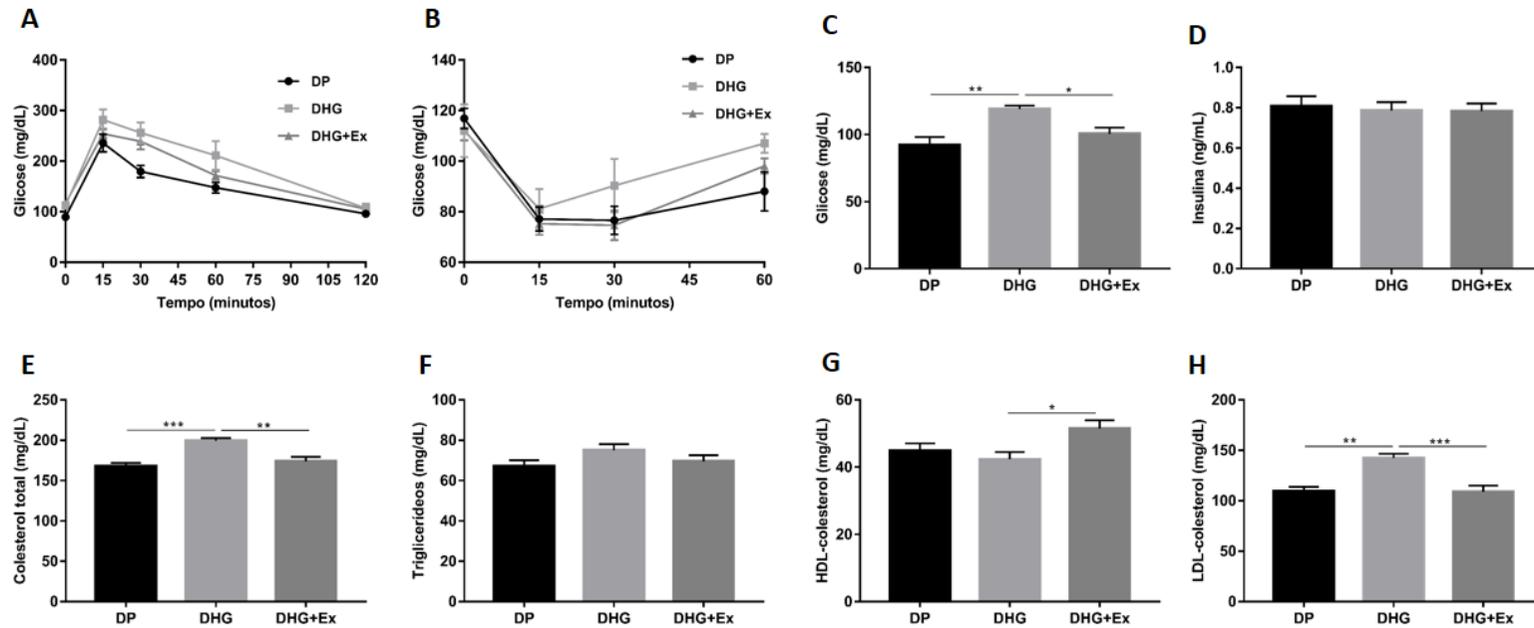


Figura 4. Efeitos do exercício físico sobre o perfil glicêmico e lipídico materno. Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (A), teste intraperitoneal de sensibilidade à insulina (B), glicemia de jejum (C), insulina sérica (D), colesterol total (E), triglicerídeos (F), HDL-c (G), LDL-c (H). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=10 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Dados analisados por *One-way ANOVA test* para (C) e (D) e por *Two-Way Anova test* para (A) e (B) e *pós-teste de Bonferroni*.

Figura 5.

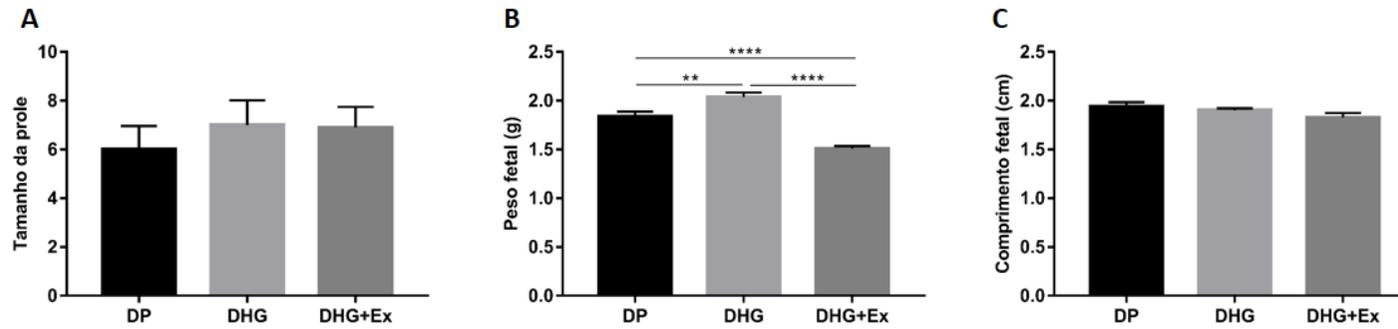


Figura 5. Efeitos do exercício físico sobre o desenvolvimento fetal. Tamanho da prole (A), peso fetal (B), comprimento fetal (C). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=10 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Dados analisados por *One-way ANOVA test* e *pós-teste de Bonferroni*.

Figura 6.

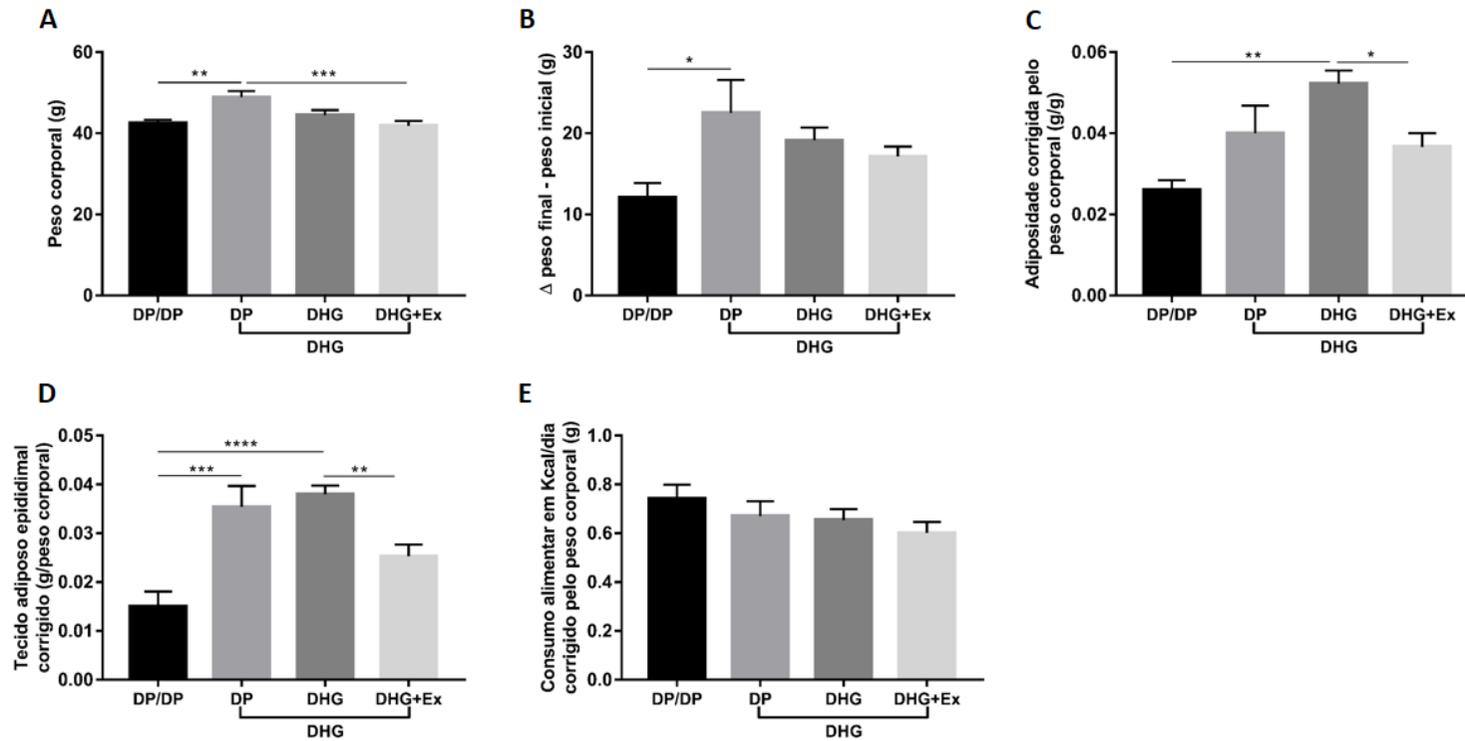


Figura 6. Efeitos do exercício físico materno sobre a composição corporal e consumo alimentar da prole. Peso corporal (A), variação em gramas do peso corporal (final – inicial) (B), adiposidade corporal (C), peso do tecido adiposo epididimal corrigido pelo peso corporal (D), consumo alimentar em Kcal/animal/dia corrigida pelo peso corporal (E). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=6 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 e ****p<0,0001. Dados analisados por *One-way ANOVA test e pós-teste de Bonferroni*.

Figura 7.

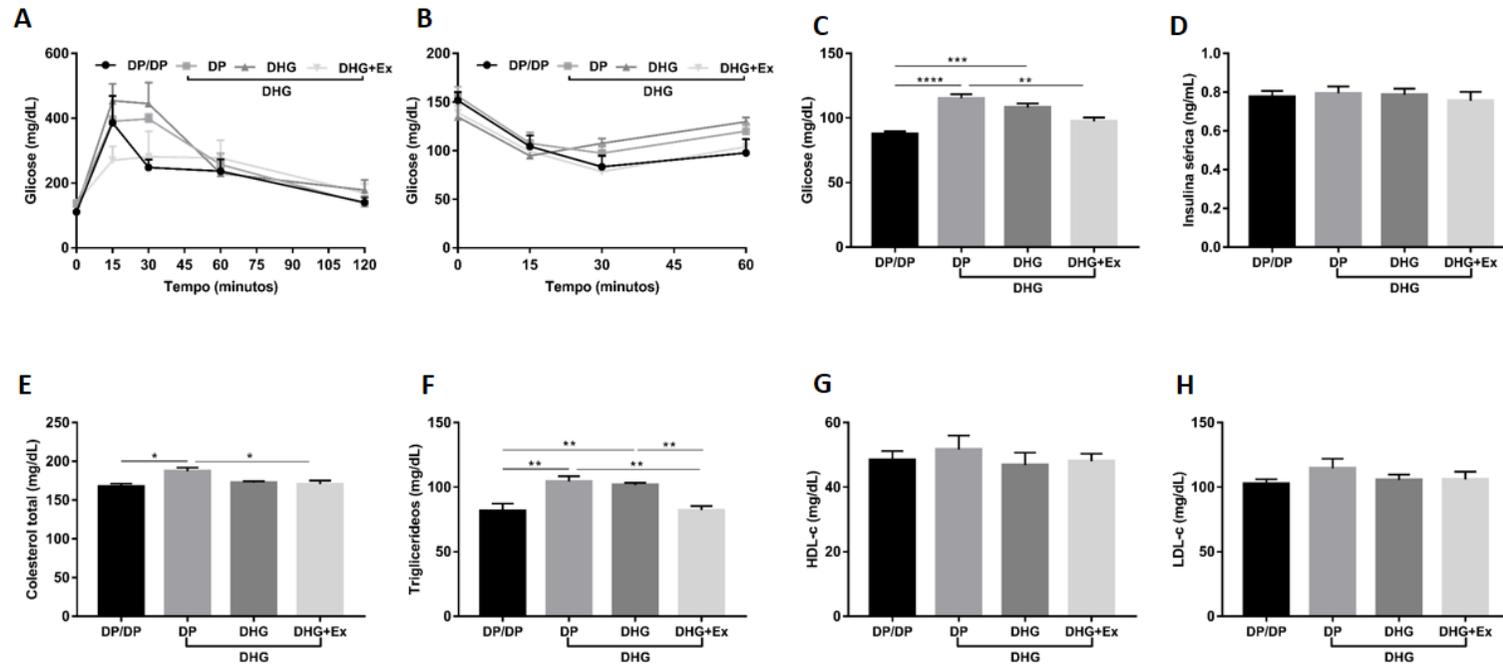


Figura 7. Efeitos do exercício físico materno sobre o perfil glicêmico e lipídico da prole. Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (A), teste intraperitoneal de sensibilidade à insulina (B), glicemia de jejum (C), insulina sérica (D), colesterol total (E), triglicerídeos (F), HDL-c (G), LDL-c (H). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=6 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 e ****p<0,0001. Dados analisados por *One-way ANOVA test* para (C) e (D) e por *Two-Way Anova test* para (A) e (B) e *pós-teste de Bonferroni*.

REFERÊNCIAS

1. González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, Després J-P, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17034.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5):288-98.
3. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Current obesity reports*. 2015;4(3):363-70.
4. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):254-66.
5. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-46.
6. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;311(15):1536-46.
7. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2008;1(4):170-8.
8. Creanga AA, Catalano PM, Bateman BT. Obesity in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):248-59.
9. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(1):53-64.
10. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(12):1025-36.
11. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2006;174(6):801-9.
12. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(10):719-29.
13. Shrestha A, Prowak M, Berlandi-Short VM, Garay J, Ramalingam L. Maternal Obesity: A Focus on Maternal Interventions to Improve Health of Offspring. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:696812.
14. Menezes-Garcia Z, Oliveira MC, Lima RL, Soriani FM, Cisalpino D, Botion LM, et al. Lack of platelet-activating factor receptor protects mice against diet-induced adipose inflammation and insulin-resistance despite fat pad expansion. *Obesity*. 2014;22(3):663-72.
15. de Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Arifa RD, de Paula TP, Andrade JM, Santos SH, et al. Platelet-activating factor modulates fat storage in the liver induced by a high-refined carbohydrate-containing diet. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2015;26(9):978-85.
16. Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Henriques MCC, Soriani FM, Pinho V, Faria AMC, et al. Acute and sustained inflammation and metabolic dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing diet in mice. *Obesity*. 2013;21(9):E396-E406.
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.

18. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2018;52(21):1367-75.
19. Wang J, Wen D, Liu X, Liu Y. Impact of exercise on maternal gestational weight gain: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2019;98(27):e16199.
20. Spencer L, Rollo M, Hauck Y, MacDonald-Wicks L, Wood L, Hutchesson M, et al. The effect of weight management interventions that include a diet component on weight-related outcomes in pregnant and postpartum women: a systematic review protocol. *JBI database of systematic reviews and implementation reports*. 2015;13(1):88-98.
21. Beetham KS, Giles C, Noetel M, Clifton V, Jones JC, Naughton G. The effects of vigorous intensity exercise in the third trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019;19(1):281.
22. Kusuyama J, Alves-Wagner AB, Makarewicz NS, Goodyear LJ. Effects of maternal and paternal exercise on offspring metabolism. *Nature Metabolism*. 2020;2(9):858-72.
23. Ribeiro TA, Tófolo LP, Martins IP, Pavanello A, de Oliveira JC, Prates KV, et al. Maternal low intensity physical exercise prevents obesity in offspring rats exposed to early overnutrition. *Scientific Reports*. 2017;7(1):7634.
24. Wang C, Wei Y, Zhang X, Zhang Y, Xu Q, Sun Y, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(4):340-51.
25. Alves-Wagner AB, Kusuyama J, Nigro P, Ramachandran K, Makarewicz N, Hirshman MF, et al. Grandmaternal exercise improves metabolic health of second-generation offspring. *Molecular Metabolism*. 2022;60:101490.
26. Gaillard R, Steegers EAP, Franco OH, Hofman A, Jaddoe VWV. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. *International Journal of Obesity*. 2015;39(4):677-85.
27. Tan HC, Roberts J, Catov J, Krishnamurthy R, Shypailo R, Bacha F. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatric diabetes*. 2015;16(6):419-26.
28. Pantaleão LC, Inzani I. Maternal diet-induced obesity during pregnancy alters lipid supply to mouse E18.5 fetuses and changes the cardiac tissue lipidome in a sex-dependent manner. 2022;11.
29. Fernandez-Twinn DS, Gascoin G, Musial B, Carr S, Duque-Guimaraes D, Blackmore HL, et al. Exercise rescues obese mothers' insulin sensitivity, placental hypoxia and male offspring insulin sensitivity. *Sci Rep*. 2017;7:44650.
30. Vega CC, Reyes-Castro LA, Bautista CJ, Larrea F, Nathanielsz PW, Zambrano E. Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. *International journal of obesity (2005)*. 2015;39(4):712-9.
31. Mohammadkhani R, Khaledi N. Influence of the maternal high-intensity-interval-training on the cardiac Sirt6 and lipid profile of the adult male offspring in rats. 2020;15(8):e0237148.
32. Kaar JL, Crume T, Brinton JT, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. *The Journal of pediatrics*. 2014;165(3):509-15.

33. Summerfield M, Zhou Y, Zhou T, Wu C, Alpini G, Zhang KK, et al. A long-term maternal diet transition from high-fat diet to normal fat diet during pre-pregnancy avoids adipose tissue inflammation in next generation. 2018;13(12):e0209053.
34. Lima MS, Perez GS, Morais GL, Santos LS, Cordeiro GS, Couto RD, et al. Effects of maternal high fat intake during pregnancy and lactation on total cholesterol and adipose tissue in neonatal rats. *Brazilian journal of biology = Revista brasleira de biologia*. 2018;78(4):615-8.
35. Murabayashi N, Sugiyama T, Zhang L, Kamimoto Y, Umekawa T, Ma N, et al. Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;169(1):39-44.
36. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(12):1723-34.
37. Reichetzeder C. Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(12):1710-22.
38. Breton CV, Landon R, Kahn LG, Enlow MB, Peterson AK, Bastain T, et al. Exploring the evidence for epigenetic regulation of environmental influences on child health across generations. *Communications Biology*. 2021;4(1):769.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a prática de exercício físico durante o período gravídico-lactário foi capaz de induzir nas mães, diminuição do peso e da adiposidade corporal, melhora da tolerância à glicose, sensibilidade insulínica e do perfil lipídico (por diminuição dos níveis de LDL-c e aumento de HDL-c). Já na prole, observou-se menor peso ao nascer e na fase adulta, além de menor adiposidade corporal; houve ainda, melhora dos perfis glicêmico e lipídico, caracterizados por melhores níveis de glicose, colesterol total e triglicerídeos. Em conjunto, esses achados sugerem que o exercício físico no período gravídico-lactário traz benefícios metabólicos para as mães e favorece fenótipo metabólico da prole, mesmo esta estando submetida a um ambiente obesogênico. Assim, o estudo abre importantes perspectivas científicas na identificação dos efeitos do exercício físico sobre a obesidade materna e seu impacto no metabolismo da prole. Estimula-se o desenvolvimento de estudos complementares que envolvam a compreensão dos efeitos moleculares do exercício físico em diferentes tecidos corporais, como placenta, glândula mamária, tecido adiposo, músculo esquelético e fígado.

REFERÊNCIAS

ACOG. **Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period**: ACOG Committee Opinion, number 804. *Obstet Gynecol.*, v.135, n.4, p:e178-e188, 2020. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003772.

Alves, P.; Malheiro, M.F.; Gomes, J.C.; Ferraz, T.; Montenegro, N. **Risks of Maternal Obesity in Pregnancy**: A Case-control Study in a Portuguese Obstetrical Population. *Rev Bras Ginecol Obstet.* v.41, n.12, p:682-687, 2019. DOI: 10.1055/s-0039-3400455. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. 4. ed. São Paulo: ABESO; 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). **Mapa da Obesidade**. ABESO, 2022. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 21 ago. 2022.

Bays, H.E.; McCarthy, W.; Burrige, K.; Tondt, J.; Karjoo, S.; Christensen, S.; Ng, J.; Golden, A.; Davisson, L.; Richardson, L. **Obesity Algorithm**. Obesity Medicine Association, 2021. Disponível em: <https://obesitymedicine.org/what-is-obesity/>. Acesso em: 21 ago. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Guia de Atividade Física para a População Brasileira**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 54 p. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atividade_fisica_populacao_brasileira.pdf. Acesso em: 21 ago. 2022.

Chait, A.; Hartigh, L. J den. **Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease**. *Front Cardiovasc Med*, v.25, p:7:22, 2020. doi: 10.3389/fcvm.2020.00022.

Chandrasekaran S, Neal-Perry G. **Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring**. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, v.29, n.3, p:180-7, 2017. DOI:10.1097/GCO.0000000000000364.

Cohen, P.; Kajimura, S. **The cellular and functional complexity of thermogenic fat**. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, v.22, n.6, p: 393–409, 2021. DOI:10.1038/s41580-021-00350-0.

Contu, L.; Hawkes, C. A. **A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring**. *International journal of molecular sciences*, v.18, n.5, 2017. DOI: 10.3390/ijms18051093.

Corrales, P.; Vidal-Puig, A.; Medina-Gómez, G. **Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm**. [European Journal of Clinical Nutrition](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05111-1), v. 75, p.1723–1734, 2021.

Cypess, A. M. **Reassessing Human Adipose Tissue**. *The New England journal of medicine*, v.386, n.8, p:768-79, 2022. DOI: 10.1056/NEJMra2032804.

Eriksson, J. G.; Sandboge, S.; Salonen, M.; Kajantie, E.; Osmond, C. **Maternal weight in pregnancy and offspring body composition in late adulthood**: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Annals of medicine*, v.47, n.2, p:94-9, 2015. DOI: 10.3109/07853890.2015.1004360.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). **Obesidade na mulher**. São Paulo: FEBRASGO, 2019, 191p. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/OrientaesZeZRecomendaesZ-ZObesidade.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.

Gilbert, J. S. **From apelin to exercise**: emerging therapies for management of hypertension in pregnancy. *Hypertens Res.* v.40, p.519–525, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/hr201740>. Acesso em: 21 ago. 2022.

Glastras, S. J.; Chen, H.; Pollock, C. A.; Saad, S. **Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring**. *Bioscience reports*, v.38, n.2, 2018. DOI: 10.1042/BSR20180050

Godfrey, K. M.; Reynolds, R. M.; Prescott, S. L.; Nyirenda, M.; Jaddoe, V.W.; Eriksson, J.G. et al. **Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring**. *The lancet Diabetes & endocrinology*, v.5, n.1, p:53-64, 2017. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30107-3.

Hruby A, Hu FB. **The epidemiology of obesity: a big picture**. *Pharmacoeconomics*, v.33, n.7, p:673–89, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859313/>. Acesso em: 21 ago. 2022.

Kaufman, M.R.; Brown, T. L. **AMPK and Placental Progenitor Cells**. *Exp Suppl* 107, p. 73–79, 2016. DOI: [10.1007/978-3-319-43589-3_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43589-3_4).

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde: 2019**: atenção primária à saúde e informações antropométricas. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 66p. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2021/07/Pesquisa-Nacional-de-Saude-2019.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.

Jou, C. **The Biology and Genetics of Obesity — A Century of Inquiries**. *N Engl J Med.*, v.370, n.20, p.1874–7, 2014. DOI: 10.1056/NEJMp1400613.

Kershaw EE, Flier JS. **Adipose tissue as an endocrine organ**. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, v.89, n.6, p:2548-56, 2004. DOI: 10.1210/jc.2004-0395.

Kusuyama, J.; Alves-Wagner, A. B.; Makarewicz, N. S.; Goodyear, L. J. **Effects of maternal and paternal exercise on offspring metabolism**. *Nat Metab.*, v.2, n.9, p:858-872, 2020. DOI: 10.1038/s42255-020-00274-7.

Kusminski, C.; Bickel, P.; Scherer, P. **Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes**. *Nat Rev Drug Discov.*, v. 15, p:639–660, 2016. DOI: 10.1038/nrd.2016.75.

Lee, J. **The Obesity Pandemic and the Search for Solutions**. *J. Med. Food.*, v.23, n.3, 2020, p.205. DOI: 10.1089/jmf.2020.29006.lee205.

Mattar, R.; Torloni, M. R.; Betrán, A. P.; Merialdi, M. **Obesidade e gravidez**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 31, 2009. DOI: [10.1590/S0100-72032009000300001](https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000300001).

Melchor, I.; Burgos, J.; Del Campo, A.; Aiartzagüena, A.; Gutiérrez, J.; Melchor, J. C. **Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies**: a historical cohort study. J Perinat Med., v.47, n.6, p:625-630, 2019. DOI: [10.1515/jpm-2019-0103](https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0103).

McGown C, Bireddinc A, Younossi ZM. **Adipose tissue as an endocrine organ**. Clinics in liver disease, v.18, n.1, p:41-58, 2014. DOI: [10.1016/j.cld.2013.09.012](https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.012).

Mottola, M.F.; Davenport, M.H.; Ruchat, S-M.; Davies, G.A.; Poitras, V.J.; Gray, C.E.; et al. **Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy**. Br J Sports Med, v.52, n.21, p:1339, 2019. Disponível em: <http://bjsm.bmj.com/content/52/21/1339>. Acesso em: 21 ago. 2022.

Son, J. S. et al. **Exercise prevents the adverse effects of maternal obesity on placental vascularization and fetal growth**. Physiol., v.597, n.13, p.3333–3347, 2019. DOI: [10.1113/JP277698](https://doi.org/10.1113/JP277698).

Silveira, L. R. P.; Schmidt, M. I.; Reichelt, A. A.; Drehmer, M. **Obesity, gestational weight gain, and birth weight in women with gestational diabetes: the LINDA-Brasil (2014-2017) and the EBDG (1991-1995) studies**. J Pediatr (Rio J), v.97, n.2, p:167-176, 2021. DOI: [10.1016/j.jped.2020.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.02.004).

Stuart, T.J.; O'Neill, K.; Condon, D.; Sasson, I.; Sen, P.; Xia, Y.; Simmons, R. A. **Diet-induced obesity alters the maternal metabolome and early placenta transcriptome and decreases placenta vascularity in the mouse**. Biol Reproduction, v. 98, p:795–809, 2018.

Vido, S. D.; Nejm, M. B.; Silva, N. R.; Silva, S. M. A. Cravo, S. L.; Luz, J. **Maternal obesity and late effects on offspring metabolism**. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58/3. DOI: [10.1590/0004-2730000003043](https://doi.org/10.1590/0004-2730000003043).

Vishvanath, L., Gupta, R. K. **Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity**. J Clin Invest, v.129, n.10, p:4022-4031, 2019. DOI: [10.1172/JCI129191](https://doi.org/10.1172/JCI129191).

World Health Organization. **Obesity and overweight**. World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 21 ago. 2022.

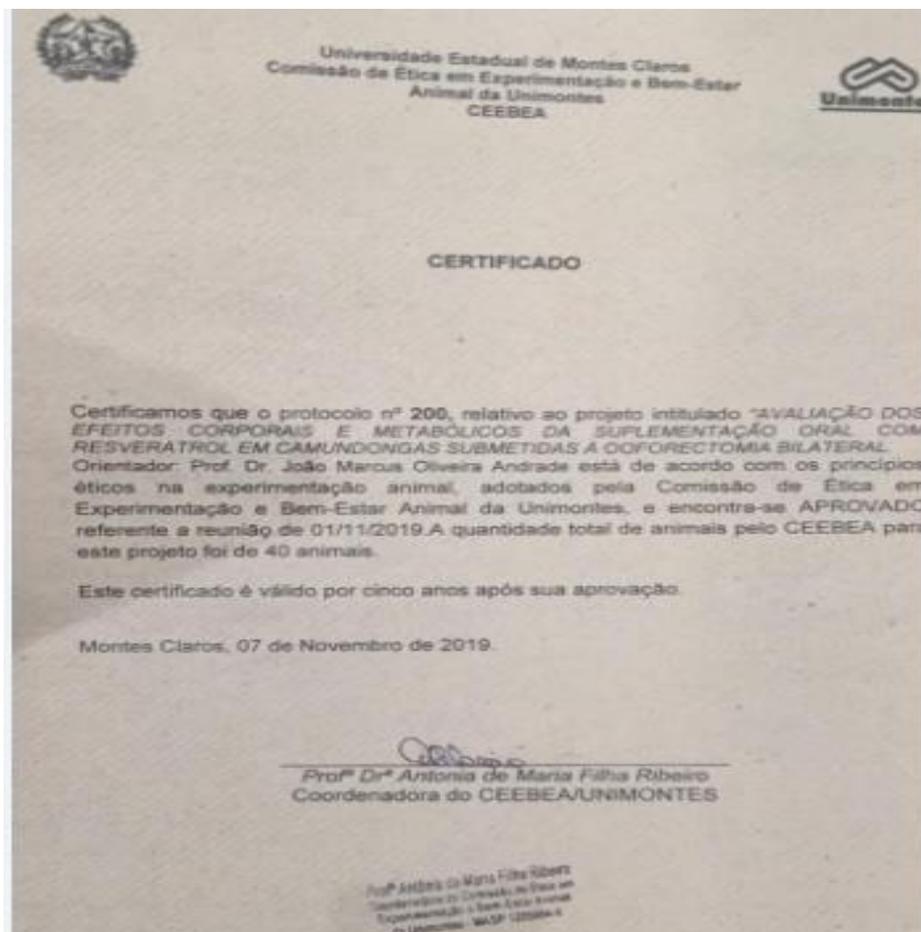
World Health Organization. **WHO European Regional Obesity Report 2022**. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2022.

Zheng, J.; Zhou, L. Y.; Xiao, X. H. **Maternal exercise and its beneficial effects on glucose metabolism in offspring**. Chin Med J (Engl), v.133, n.7, p:863-867, 2020. DOI: [10.1097/CM9.0000000000000731](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000731).

Zheng, J.; Zhang, L.; Wang, Z.; Zhang, J. **Maternal high-fat diet regulates glucose metabolism and pancreatic β cell phenotype in mouse offspring at weaning.** PeerJ., v.22, n.8, p:e9407, 2020. DOI: 10.7717/peerj.9407.

ANEXO

ANEXO A – Parecer Consubstanciado da Comissão de Ética e Bem-estar Animal da Universidade Estadual de Montes Claros.



Universidade Estadual de Montes Claros
Comissão de Ética em Experimentação e Bem-Estar
Animal da Unimontes
CEEBEA

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº 206, relativo ao projeto intitulado "AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CORPORAIS E METABÓLICOS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM RESVERATROL EM CAMUNDONGAS SUBMETIDAS A OOFORRECTOMIA BILATERAL. Orientador: Prof. Dr. João Marcus Oliveira Andrade está de acordo com os princípios éticos na experimentação animal, adotados pela Comissão de Ética em Experimentação e Bem-Estar Animal da Unimontes, e encontra-se **APROVADO** referente a reunião de 01/11/2019. A quantidade total de animais pelo CEEBEA para este projeto foi de 40 animais.

Este certificado é válido por cinco anos após sua aprovação.

Montes Claros, 07 de Novembro de 2019.


Profª Drª Antonia de Maria Filha Ribeiro
Coordenadora do CEEBEA/UNIMONTES

Profª Antonia de Maria Filha Ribeiro
Coordenadora do Comissão de Ética em
Experimentação e Bem-Estar Animal
da Unimontes - UNIMONTES/2019-4