

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:  
BIOQUÍMICA

Pauline Maciel August

**IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO GESTACIONAL SOBRE MODELOS DE  
OBESIDADE EM DIFERENTES FASES DO DESENVOLVIMENTO DA PROLE**

Porto Alegre, junho de 2020

## CIP - Catalogação na Publicação

August, Pauline Maciel

IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO GESTACIONAL SOBRE  
MODELOS DE OBESIDADE EM DIFERENTES FASES DO  
DESENVOLVIMENTO DA PROLE / Pauline Maciel August. --  
2020.

162 f.

Orientadora: Cristiane Matté.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas:  
Bioquímica, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Programação metabólica. 2. exercício. 3. DOHaD.  
I. Matté, Cristiane, orient. II. Título.

Pauline Maciel August

**IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO GESTACIONAL SOBRE MODELOS DE  
OBESIDADE EM DIFERENTES FASES DO DESENVOLVIMENTO DA PROLE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Matté

Porto Alegre, junho de 2020

## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus pais, Paulo e Marilene, e à minha irmã Fernanda, por todo apoio e incentivo a cada nova fase da minha vida, por sempre me acolherem e recarregarem minhas energias;

Ao meu namorado Matheus, por todo carinho e companheirismo durante a minha trajetória acadêmica;

À minha orientadora Cristiane, que possibilitou minha iniciação na pesquisa e me acompanhou pelos últimos sete anos, sendo um exemplo de mulher e pesquisadora, contribuindo significativamente para meu crescimento pessoal e profissional;

Aos amigos do laboratório 23, em especial à Caroline, Bernardo e Karoline, que tornaram a experiência na pós-graduação muito mais enriquecedora e acolhedora;

Por fim, agradecer aos funcionários do Departamento de Bioquímica e do biotério, e às agências de apoio financeiro CNPq e PROPESQ, por tornarem este trabalho possível.

## Resumo

O ganho de peso excessivo é um problema de saúde crescente na população mundial, levando ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas, bem como os custos em saúde no tratamento das mesmas. A prática de exercício físico e a suplementação com polifenóis tem se mostrado benéficas na melhora de diversos parâmetros relacionados ao excesso de peso em todos os períodos da vida, sendo essas intervenções durante a gestação ainda pouco estudadas. Alterações positivas no ambiente intrauterino buscam aproveitar a janela de oportunidade sobre a modulação do metabolismo fetal, afetando o desenvolvimento do feto no sentido de prevenir doenças futuras. Na presente tese foi avaliado o efeito o exercício materno sobre parâmetros bioquímicos e comportamentais avaliados em dois modelos de obesidade na prole. Inicialmente, avaliamos o efeito da natação materna, aliada ou não à suplementação com naringenina, sobre o modelo de superalimentação durante a lactação na prole. Analisamos parâmetros sorológicos, de homeostase redox encefálica e também o comportamento materno em resposta ao modelo de redução de ninhada. Posteriormente, avaliamos o efeito de dois tipos de natação materna, livre e com sobrecarga, sobre a prole exposta à dieta obesogênica por trinta dias na vida adulta. Avaliamos o consumo e a eficiência calórica dos animais, parâmetros sorológicos e também a homeostase redox encefálica. O exercício de natação foi mantido, em ambos os modelos, durante uma semana antes do acasalamento e durante toda a gestação, 5 dias na semana, 30 min ao dia. A suplementação com naringenina foi administrada por via oral, na dose de 50 mg/kg/dia, durante cinco dias na semana a partir do acasalamento até o final da gestação. Foi demonstrado que as intervenções gestacionais não causaram malefícios ao ganho de peso na gestação, peso ao nascer ou tamanho de ninhada. Tanto a suplementação com naringenina quanto o exercício materno trouxeram melhora nos níveis de glicose no soro da prole ao desmame. As intervenções gestacionais e a superalimentação durante a lactação trouxeram alterações na homeostase redox da prole aos 21 dias de vida, ocorrendo um aumento na capacidade antioxidante do hipocampo em resposta à redução de ninhada. O comportamento materno de lactação arqueada das ratas foi aumentado em resposta a esse modelo, e o exercício materno preveniu algumas das alterações. Quando a prole foi exposta à dieta rica em gordura na vida adulta, os filhotes expostos à natação materna com sobrecarga apresentaram maior ganho de peso, sem alteração nos demais grupos. Não houve prevenção mediada pelo exercício materno sobre o aumento de percentual de gordura induzido pela dieta. A natação materna sem sobrecarga preveniu o aumento da glicemia e de superóxido no hipocampo da prole, enquanto a natação com sobrecarga não demonstrou o mesmo efeito. Os dois tipos de exercício materno causaram aumento na capacidade antioxidante no hipocampo da prole aos 90 dias de vida. Os resultados apresentados ressaltam o potencial efeito benéfico da suplementação com naringenina e do exercício materno em modelo animal em parâmetros sorológicos e de homeostase redox encefálica. Maiores estudos são necessários para avaliar os mecanismos exatos dos efeitos de intervenções pré- e pós-natais, a fim de obter um impacto positivo na saúde da próxima geração sem trazer efeitos colaterais.

## Abstract

Excessive weight gain is a growing health problem in the world population, leading to an increased risk of developing chronic diseases, as well as health costs in treatment. The practice of physical exercise and supplementation with polyphenols has been shown to be beneficial in the improvement of several parameters related to excess weight in all periods of life, and these interventions during pregnancy are still poorly studied. Positive changes in the intrauterine environment seek to take advantage of the window of opportunity on the modulation of fetal metabolism, affecting the development of the fetus in order to prevent future diseases. In the present thesis, the effect of maternal exercise on biochemical and behavioral parameters evaluated in two models of obesity in offspring was evaluated. Initially, we evaluated the effect of maternal swimming, combined or not with naringenin supplementation, on the overfeeding model during lactation in the offspring. We analyzed serological parameters, brain redox homeostasis and also maternal behavior in response to the litter reduction model. Subsequently, we evaluated the effect of two types of maternal swimming, free and overloaded, on the offspring exposed to the obesogenic diet for 30 days in adulthood. We evaluated the consumption and caloric efficiency of animals, serological parameters and also brain redox homeostasis. The swimming exercise was maintained, in both models, for one week before mating and during the entire pregnancy, 5 days a week, 30 min a day. Naringenin supplementation was administered orally, at a dose of 50 mg/kg/day, for five days a week from mating until the end of pregnancy. It has been shown that gestational interventions have not caused harm to pregnancy weight gain, birth weight or litter size. Both supplementation with naringenin and maternal exercise brought improvement in the glucose levels in the serum of the offspring at weaning. Gestational interventions and overfeeding during lactation brought changes in the offspring's redox homeostasis at 21 days of age, with an increase in the antioxidant capacity of the hippocampus in response to reduced litter size. The maternal behavior of arched lactation in rats was increased in response to this model, and maternal exercise prevented some of the changes. When the offspring were exposed to a high fat diet in adulthood, the exposure to maternal swimming with overload bring greater weight gain, without alteration in the other groups. There was no prevention mediated by maternal exercise on the increase in the percentage of fat induced by the diet. Maternal swimming without overload prevented an increase in blood glucose and superoxide in the offspring's hippocampus exposed to high fat diet, while swimming with overload did not show the same effect. Both types of maternal exercise caused an increase in antioxidant capacity in the offspring's hippocampus at 90 days of life. The results presented highlight the potential beneficial effect of supplementation with naringenin and maternal exercise in an animal model on serological parameters and brain redox homeostasis. Further studies are needed to assess the exact mechanisms of the effects of pre- and post-natal interventions, in order to have a positive impact on the health of the next generation without bringing side effects.

## **Lista de abreviaturas**

Acetil-CoA - Acetil-Coenzima A

ATP - Adenosina trifosfato

BDNF - Fator neurotrófico derivado do encéfalo

CAT – Catalase

DCF - Diclorofluoresceína

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EROs – Espécies reativas de oxigênio

ERNs – Espécies reativas de nitrogênio

FADH<sub>2</sub> - Flavina adenina dinucleotídeo reduzido

GPx - Glutaciona-peroxidase

GSH - Glutaciona reduzida

GTP - Guanosina trifosfato

HFD – Dieta rica em gordura

HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal

IL1 - Interleucina 1

IL6 – Interleucina 6

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

MDA - Malondialdeído

mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro

NAD<sup>+</sup> - Nicotinamida adenina dinucleotídeo

NADH.H<sup>+</sup> - Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido

Nrf - Fator nuclear respiratório

PGC-1 $\alpha$  - Coativador de transcrição 1 $\alpha$  do receptor ativado por proliferação  
peroxissomal

SOD – Superóxido-dismutase

STEM – Sistema transportador de elétrons mitocondrial

CAC – Ciclo do ácido cítrico

TNF $\alpha$  - Fator de necrose tumoral  $\alpha$

## Sumário

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
1.1 Regulação metabólica cerebral .....	8
1.1.1 Metabolismo energético.....	8
1.1.2 Homeostase redox .....	10
1.1.3 Consequências do sobrepeso e obesidade.....	16
<b>1.2 Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença</b> .....	<b>20</b>
1.2.1 Histórico da programação metabólica .....	20
1.2.2 Superalimentação durante a lactação .....	22
1.2.3 Exercício físico materno .....	24
1.2.4 Consumo de polifenóis na gestação .....	28
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
2.1 Objetivo geral.....	30
2.2 Objetivos específicos .....	30
<b>III. RESULTADOS</b> .....	<b>32</b>
Capítulo I: Effect of maternal antioxidant supplementation and/or exercise practice during pregnancy on postnatal overnutrition induced by litter size reduction: Brain redox homeostasis at weaning .....	32
Capítulo II: Influence of Gestational Exercise Practice and Litter Size Reduction on Maternal Care .....	61
Capítulo III: Effect of maternal exercise on diet-induced redox imbalance in hippocampus of adult offspring .....	83
<b>IV. DISCUSSÃO</b> .....	<b>116</b>
<b>V. CONCLUSÃO</b> .....	<b>133</b>
<b>VI. PERSPECTIVAS</b> .....	<b>135</b>
<b>VII. Referências</b> .....	<b>136</b>
<b>VIII. Material suplementar</b> .....	<b>158</b>
<b>IX. Carta de aprovação CEUA</b> .....	<b>160</b>

## I. INTRODUÇÃO

### **1.1 Regulação metabólica cerebral**

#### *1.1.1 Metabolismo energético*

Sabe-se que o cérebro requer uma alta demanda energética para a manutenção das funções, consumindo cerca de 20% da energia necessária pelo organismo apesar de representar apenas 2% do peso corporal em adultos (DIENEL, 2019; TOMASI; WANG; VOLKOW, 2013). Na infância, o consumo energético cerebral chega a 43% do total utilizado; entre os mamíferos, o desenvolvimento cerebral humano é o de maior duração, tendo o fornecimento de energia priorizado em relação ao crescimento dos demais órgãos (KUZAWA; CHUGANI; GROSSMAN; LIPOVICH *et al.*, 2014).

Desde os primeiros estudos envolvendo o metabolismo energético cerebral, sabe-se que a glicose é a maior fonte energética deste tecido (DIENEL, 2019) e sua utilização é crescente desde a vida intrauterina até cerca de 18 anos de vida, quando atinge o consumo máximo que se manterá até a vida adulta (CHUGANI, 1998; VANNUCCI; VANNUCCI, 2000). Em roedores a utilização de glicose é semelhante ao encontrado em humanos, chegando a fornecer 60% da energia cerebral nos primeiros dias de vida (VANNUCCI; YAGER; VANNUCCI, 1994). Sendo assim, para manutenção da homeostase energética cerebral a glicólise e a fosforilação oxidativa são as vias metabólicas que possibilitam a formação da adenosina trifosfato (ATP) (PELLERIN; MAGISTRETTI, 2004).

No citoplasma a molécula de glicose é oxidada a duas de piruvato por meio da glicólise aeróbica, formando também dois equivalentes reduzidos de nicotinamida

adenina dinucleotídeo (NADH.H<sup>+</sup>) e dois ATPs. Na ausência de oxigênio o piruvato é reduzido a lactato na glicólise anaeróbica, pela oxidação do NADH.H<sup>+</sup> (NELSON; COX, 2014). A glicólise anaeróbica é favorecida em exercícios de longa duração ou de alta intensidade, em eritrócitos maduros devidos a ausência de mitocôndria e também em outros órgãos com baixo fornecimento de oxigênio, como a córnea (MELKONIAN; SCHURY, 2020).

Na matriz mitocondrial ocorre o ciclo do ácido cítrico (CAC), responsável pela oxidação da acetil-Coenzima A (acetil-CoA), proveniente da oxidação do piruvato, vindo da glicose, e também dos ácidos graxos e aminoácidos provenientes da dieta ou da degradação do pool celular. Neste processo de oito reações será formado CO<sub>2</sub>, três moléculas NADH.H<sup>+</sup>, uma de flavina adenina dinucleotídeo reduzido (FADH<sub>2</sub>) e uma molécula de guanosina trifosfato (GTP) (NELSON; COX, 2014). Os agentes redutores podem então seguir para a o sistema de transporte de elétrons mitocondrial (STEM), que consiste em quatro complexos presentes na membrana mitocondrial interna. Lá serão reoxidados nos complexos I e II, formando uma molécula de água por meio da transferência dos elétrons para o oxigênio molecular. Cada transferência leva ao acúmulo de H<sup>+</sup> no espaço intermembranas, conservando energia em forma de um gradiente de prótons que será utilizada na fosforilação oxidativa para síntese de 36 moléculas de ATP pela reação da ATP sintase, sendo a forma mais eficiente para manutenção da energia celular (NELSON; COX, 2014).

A taxa de utilização da glicólise aeróbica varia dependendo da região encefálica e ocorre mesmo quando existe quantidade suficiente de oxigênio para a fosforilação oxidativa (GOYAL; HAWRYLYCZ; MILLER; SNYDER *et al.*, 2014;

VAISHNAVI; VLASSENKO; RUNDLE; SNYDER *et al.*, 2010), devido ao seu papel na regulação da morte celular, neuroproteção e fornecimento de substratos para a proliferação celular (LUNT; VANDER HEIDEN, 2011; MERGENTHALER; LINDAUER; DIENEL; MEISEL, 2013).

Sendo a organela mais importante no fornecimento de energia, a mitocôndria tem impacto importante no desenvolvimento cerebral e na homeostase celular (BENKHALIFA; FERREIRA; CHAHINE; LOUANJLI *et al.*, 2014; HARVEY; GIBSON; LONERGAN; BRENNER, 2011; SON; HAN, 2018). Alterações no tamanho e morfologia mitocondrial são essenciais em diversos processos fisiológicos, incluindo a ativação da fosforilação oxidativa neuronal (KHACHO; SLACK, 2018), e ocorrem por meio da sinalização dos reguladores como o coativador de transcrição 1 $\alpha$  do receptor ativado por proliferação peroxissomal (PGC-1 $\alpha$ ), as mitofusinas (MFN) 1 e 2 e as proteínas dinâmicas relacionadas (DRP) (LARSSON; CLAYTON, 1995; ONYANGO; LU; RODOVA; LEZI *et al.*, 2010; TILOKANI; NAGASHIMA; PAUPE; PRUDENT, 2018). Sabe-se que em roedores, já durante a vida intrauterina, ocorre alta diferenciação e proliferação mitocondrial, enquanto após o nascimento as alterações seguem ocorrendo, mas em relação à densidade e ao volume mitocondrial (ALCOLEA; COLOM; LLADO; GIANOTTI *et al.*, 2006; HAGBERG; MALLARD; ROUSSET; THORNTON, 2014; PIKO; TAYLOR, 1987). Disfunções na regulação mitocondrial são relacionadas ao envelhecimento e ao aparecimento de doenças neurodegenerativas (KHACHO; SLACK, 2018).

### *1.1.2 Homeostase redox*

Reações de oxidação e redução envolvem a troca de elétrons ou átomos de hidrogênio e são essenciais para o funcionamento celular de organismos vivos. Estas reações redox ocorrem por meio do recebimento de elétrons, tornando a molécula reduzida, ou pela transferência dos mesmos, tornando a molécula oxidada (BUETTNER, 1993; FORMAN; URSINI; MAIORINO, 2014; GUTOWSKI; KOWALCZYK, 2013; MCCORD, 2000; NORDBERG; ARNER, 2001).

Na manutenção do metabolismo energético as reações redox são essenciais para a captação de energia proveniente dos alimentos ingeridos para posterior formação de moléculas altamente energéticas que possam ser utilizadas no nosso metabolismo, como é o caso do ATP. Durante a transferência de elétrons na STEM é comum o vazamento de elétrons (1 a 3%), que podem causar a formação de moléculas instáveis com ao menos um elétron desemparelhado em seus orbitais externos, chamadas de espécies reativas (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 2000). A formação das espécies reativas ocorre em todos os compartimentos celulares por diversos mecanismos, entretanto a mitocôndria atua de forma mais importante devido a ação da STEM (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; JONES, 2006; MAILLOUX, 2015).

A produção de espécies reativas é essencial em diversos processos celulares (DAN DUNN; ALVAREZ; ZHANG; SOLDATI, 2015; THANNICKAL; FANBURG, 2000), e elas são divididas entre as de oxigênio (ERO), que incluem o radical ânion superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), e o radical hidroxil ( $\bullet OH$ ); e as de nitrogênio (ERN), entre elas o óxido nítrico ( $NO^{\bullet}$ ) e o peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) (DE TULLIO; ASARD, 2012; HALLIWELL, 2006b).

Considerado uma ERO primária, o ânion  $O_2^{\bullet-}$  é produto principalmente da função mitocondrial e apresenta seletividade em reações com moléculas não radicais, entretanto interage mais rapidamente com outros radicais como o  $NO^{\bullet}$ , levando a formação de  $ONOO^-$  que é um forte agente oxidante de aminoácidos (BECKMAN; KOPPENOL, 1996). O  $H_2O_2$  é um não radical que, diferente do ânion  $O_2^{\bullet-}$ , pode se difundir pela membrana interna da mitocôndria. Por meio da reação com  $Fe^{2+}$  na reação de Fenton pode ocorrer a formação de  $\bullet OH$ , que é a espécie mais danosa entre as EROs, tanto por ser a mais reativa, podendo causar dano oxidativo a quase todas as biomoléculas e também por não haver defesa antioxidante enzimática endógena capaz de causar sua eliminação (CADENAS; DAVIES, 2000; HALLIWELL, 2006b; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; MCCORD, 2000).

Devido ao dano que pode ser causado pelas espécies reativas, a sua formação é altamente regulada por meio das defesas antioxidantes, que mantêm os níveis fisiológicos das mesmas utilizando um sistema enzimático e não enzimático. Se a formação das espécies reativas ocorre de forma exagerada e/ou as defesas antioxidantes estão reduzidas, ocorre um desequilíbrio na homeostase redox que é chamada de estresse oxidativo, estado onde pode ocorrer maior dano a biomoléculas e que está relacionado a diversas doenças (HALLIWELL, 2006a; MEI; THOMPSON; COHEN; TONG, 2015; NORDBERG; ARNER, 2001; THANAN; OIKAWA; HIRAKU; OHNISHI *et al.*, 2015).

Antioxidantes são as substâncias que, quando em baixas concentrações em relação ao substrato oxidável, podem atrasar ou impedir a oxidação do mesmo

(HALLIWELL, 2011). Entre os antioxidantes não enzimáticos estão as moléculas que podem doar elétrons diretamente para espécies reativas, assim reduzindo a sua possibilidade de reação com biomoléculas. Antioxidantes enzimáticos são moléculas endógenas que agem com maior eficiência, por meio da conversão de EROs em espécies menos reativas (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; TOKARZ; KAARNIRANTA; BLASIAK, 2013).

Entre os antioxidantes não enzimáticos está a glutatona reduzida (GSH), sintetizada no citoplasma e considerada o principal 'tampão redox' celular, agindo como substrato para antioxidantes enzimáticos e também diretamente na redução  $\cdot\text{OH}$  e  $\text{ONOO}^-$  (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007). Entre os antioxidantes provenientes da dieta estão as vitaminas C, E e do complexo B e também os carotenoides (HALLIWELL, 1999; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; MACHLIN; BENDICH, 1987; MAY, 2000).

Entre as enzimas antioxidantes podemos citar como principais a superóxido-dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutatona-peroxidase (GPx), devido a sua ação nas espécies reativas primárias. A SOD atua na dismutação do  $\text{O}_2\cdot^-$  formando  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $\text{O}_2$  e pode ser encontrada em três isoformas, que diferem na localização celular e cofator utilizado: MnSOD, encontrada em mitocôndrias e dependente de manganês; CuZnSOD, presente no citoplasma e em algumas organelas e dependente de cobre e zinco; além da EcSOD, semelhante a CuZnSOD e também dependente de cobre e zinco (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; MATTÉ, 2015; MCCORD; FRIDOVICH, 1969).

O  $\text{H}_2\text{O}_2$  é eliminado pela ação de várias enzimas, entre elas a CAT, que utiliza o mesmo como substrato para formação de  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{O}_2$ . A enzima é dependente de  $\text{Fe}^{2+}$  e é encontrada predominantemente em peroxissomos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; MATTÉ, 2015; SIES, 2014). A redução do  $\text{H}_2\text{O}_2$  também é catalisada pela GPx, que é dependente de selênio e utiliza duas moléculas de GSH na reação que terá como produto duas moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  e uma molécula de glutationa oxidada (GSSG). A GPx está presente em diversas regiões celulares em oito isoformas diferentes, também agindo na remoção de hidroperóxidos orgânicos (ROOH) e  $\text{ONOO}^-$  (BRIGELIUS-FLOHE; MAIORINO, 2013; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; MATTÉ, 2015).

Entre outras defesas enzimáticas, estão as tioredoxinas (Trx) e glutarredoxinas (Grx). O sistema Trx inclui a TrxR e as 3 isoformas de Trx, que estão presentes em diferentes locais na célula: Trx-1 no citosol, Trx-2 na mitocôndria e a Trx-3 apenas em células germinativas. A enzima age eliminando peróxidos e também regenerando outras enzimas antioxidantes, e sua regeneração é realizada pela enzima TrxR (HANSCHMANN; GODOY; BERNDT; HUDEMANN *et al.*, 2013; LU; HOLMGREN, 2014).

As Grx agem regenerando tiois oxidados em reação dependente de GSH, e estão presentes em quatro isoformas, localizadas na mitocôndria, citosol e núcleo. Fazem parte da família de Trx e também são extremamente importantes na reciclagem de enzimas ou tiois proteicos oxidados (BRIGELIUS-FLOHE; MAIORINO, 2013; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; MATTÉ, 2015).

Agindo na detoxificação do metilglioxal, produto da glicólise, ainda está o sistema glicoxalase (GLO). Sua ação é importante para evitar a modificação a proteínas causada pelo metilglioxal e inclui três isoformas de GLO (1 a 3), sendo a GLO 1 com ação mais importante, está presente no citosol e tem sua reação dependente de GSH (DISTLER; PALMER, 2012; RABBANI; THORNALLEY, 2014).

Todos os tecidos estão suscetíveis ao dano oxidativo, entretanto o encéfalo é especialmente sensível ao mesmo por diversos fatores, tais como: a alta necessidade de ATP, a qual eleva a produção de espécies reativas (SOKOLOFF, 1999); a baixa capacidade para regeneração celular, levando a perdas que podem ser irreversíveis (STEWART; SRIDHAR; MEYER, 2013; SUN, 2018); o grande conteúdo de íons de ferro, possibilitando a reação de Fenton (GERLACH; BENSHACHAR; RIEDERER; YAUDIM, 1994); o alto conteúdo de lipídios poli-insaturados de membrana, propensos à oxidação (AURELI; GRASSI; PRIONI; SONNINO *et al.*, 2015); a presença de neurotransmissores que podem reagir com O<sub>2</sub> e gerar espécies reativas (HALLIWELL, 2001), e, ainda, os baixos níveis de defesas antioxidantes em relação a outros tecidos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; HO; MAGNENAT; BRONSON; CAO *et al.*, 1997).

O dano oxidativo ocorre em lipídios, proteínas, ácidos nucleicos e carboidratos. A peroxidação lipídica envolve a oxidação de ácidos graxos poli-insaturados, componentes importantes das membranas plasmáticas, podendo haver perda de suas funções. Sua avaliação pode ser realizada por meio dos produtos gerados na peroxidação lipídica, sendo o malondialdeído o mais estudado. A oxidação de proteínas afeta diretamente receptores, enzimas e outras proteínas

importantes no funcionamento celular, e pode ser mensurado pelo conteúdo de carbonilas, um dos produtos do ataque de espécies reativas a proteínas. A oxidação de ácidos nucleicos pode levar a quebra da dupla fita do DNA e a mutações, sendo o 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) o marcador mais estudado de dano ao DNA. Por fim, a oxidação a carboidratos pode gerar compostos reativos, como o glioxal, metilglioxal e 3-deoxiglicossina, sendo intermediários na formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs), que também levam a danos em biomoléculas (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; MATTÉ, 2015).

### *1.1.3 Consequências do sobrepeso e obesidade*

A prevalência de sobrepeso e obesidade vêm aumentando em ritmo alarmante, sendo considerados uma epidemia mundial (JAMES; RIGBY; LEACH; INTERNATIONAL OBESITY TASK, 2004; SMITH; SMITH, 2016). Globalmente, entre crianças e adolescentes a obesidade teve um aumento de quase 10 vezes nas últimas quatro décadas, saltando de menos de 1% em 1975 para 5,6% em meninas e 7,8% em meninos no ano de 2016 (COLLABORATION, 2017). Em adultos, nos últimos 30 anos a prevalência aumentou em quase 40% (NG; FLEMING; ROBINSON; THOMSON *et al.*, 2014). Seguindo a tendência mundial, dados coletados na última Vigitel de 2018, que compõe o sistema de Vigilância de Fatores de Risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) do Ministério da Saúde, indicaram que praticamente 55,7% da população com mais de 20 anos encontra-se com sobrepeso, enquanto uma em cada três crianças encontra-se acima do peso indicado para a idade (IBGE, 2010; VIGITEL, 2014; 2018).

Mudanças no estilo de vida têm levado a um ambiente obesogênico. Fatores genéticos assim como ambientais, por meio do maior consumo e menor gasto calórico devido ao aumento do comportamento sedentário e maior acesso e ingestão de alimentos hipercalóricos, principalmente vindo de gorduras (CANELLA; LEVY; MARTINS; CLARO *et al.*, 2014; HARIRI; THIBAUT, 2010; POPKIN; ADAIR; NG, 2012; THAKER, 2017), causam o desequilíbrio energético e conseqüentemente, alterações negativas na composição corporal que podem ocorrer antes mesmo do aumento de peso efetivamente (ANDRICH; MELBOUCI; OU; LEDUC-GAUDET *et al.*, 2018). Dietas ricas em gordura (HFD, do inglês *high fat diet*) já demonstraram serem efetivos indutores de obesidade tanto em humanos quanto em modelo animal (HARIRI; THIBAUT, 2010).

O aumento excessivo de peso causa diversas alterações metabólicas negativas, elevando os custos em saúde pública (TREMMELE; GERDTHAM; NILSSON; SAHA, 2017) e também sendo fortemente relacionado às maiores causas de morte no mundo, tais como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e outras doenças metabólicas crônicas (DAS, 2015; MCGAVOCK; ANDERSON; LEWANCZUK, 2006; MYLES, 2014; WELLBURN; RYAN; AZEVEDO; ELLS *et al.*, 2015; WILMOT; EDWARDSON; ACHANA; DAVIES *et al.*, 2012; YE; CHACKO; CHOU; KUGIZAKI *et al.*, 2012), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2014).

Com o aumento no conteúdo de tecido adiposo ocorre a reação de inflamação sistêmica, por meio da redução na produção de interleucina (IL) 10, que tem ação anti-inflamatória, e aumento na liberação de marcadores inflamatórios, tais como IL-

1, IL-6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , do inglês *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) (LOPATEGI; LOPEZ-VICARIO; ALCARAZ-QUILES; GARCIA-ALONSO *et al.*, 2016; VAN GAAL; MERTENS; DE BLOCK, 2006). O aumento da inflamação leva a alterações importantes no metabolismo da glicose e de lipídios (FRUHBECK; CATALAN; RODRIGUEZ; RAMIREZ *et al.*, 2017; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006), levando a maiores níveis plasmáticos de triglicerídeos, colesterol total, glicose e insulina (KLOP; ELTE; CABEZAS, 2013).

O sobrepeso e conseqüentemente o excesso de nutrientes também causam disfunção mitocondrial (LV; BHATIA; WANG, 2017). Alterações negativas na sua funcionalidade estão associadas com as causas da obesidade e doenças associadas (WANG; YUAN; DUAN; LI *et al.*, 2018), principalmente devido ao aumento na produção de espécies reativas. Devido ao seu papel no metabolismo energético, a mitocôndria é facilmente afetada pela dieta, e sua disfunção também está relacionada à resistência à insulina e ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 induzidos pela obesidade, sendo relacionada principalmente à redução no número de mitocôndrias e da biogênese mitocondrial (CHENG; SCHMELZ; LIU; HULVER, 2014; CRUNKHORN; DEARIE; MANTZOROS; GAMI *et al.*, 2007; JHENG; HUANG; KUO; HUGHES *et al.*, 2015; ZAMORA; VILLENA, 2014). Além do aumento da produção das espécies reativas, também é demonstrada uma redução na atividade de enzimas antioxidantes como a SOD, CAT e GPx em tecido adiposo e plasma de obesos, desregulando a homeostase redox (MARSEGLIA; MANTI; D'ANGELO; NICOTERA *et al.*, 2015; MATSUDA; SHIMOMURA, 2013).

Indivíduos com excesso de peso corporal apresentam maiores níveis de cortisol (em humanos, corticosterona em ratos) (BAUDRAND; VAIDYA, 2015; MUSSIG; REMER; MASER-GLUTH, 2010) e de pressão sanguínea, resultando em hipertensão (JONES; MILLER; WOFFORD; ANDERSON *et al.*, 1999; STEVENS; OBARZANEK; COOK; LEE *et al.*, 2001). Todas estas alterações citadas estão ligadas ao aumento do risco cardiovascular, que são diretamente relacionados ao aumento no conteúdo de tecido adiposo (GRUNDY, 2015; O'NEILL; O'DRISCOLL, 2015).

As alterações causadas pelo excesso de peso causam dano a diversos tecidos (UNGER, 2003) e também afetam negativamente o funcionamento cerebral, sendo relacionadas ao aparecimento de doenças tais como depressão, ansiedade, Alzheimer e Parkinson (TAN; NORHAIZAN, 2019). O estresse oxidativo cerebral leva a danos importantes a biomoléculas e também desregula a função mitocondrial (SALIM, 2017), efeitos fortemente relacionadas ao aparecimento e ao progresso de doenças neurológicas (SALIM, 2017; SINGH; KUKRETI; SASO; KUKRETI, 2019).

Alterações em regiões envolvidas no controle do apetite como córtex parietal, hipotálamo, hipocampo e amígdala levam a uma maior resposta a estímulos alimentares, maior recompensa e maior consumo, gerando um ciclo vicioso que resulta no aumento ou manutenção do ganho de peso (FARR; LI; MANTZOROS, 2016). O aumento no índice de massa corporal (IMC) em humanos já foi relacionado com a atrofia em diversas regiões cerebrais e aumento no risco para o declínio cognitivo, apesar da dificuldade em isolar o efeito do sobrepeso das demais

comorbidades associadas (MONDA; LA MARRA; PERRELLA; CAVIGLIA *et al.*, 2017).

Em modelo animal, dietas ricas em gordura já demonstraram causar no encéfalo o aumento de parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo, bem como resistência à insulina, diminuição na plasticidade sináptica, perda neuronal, alterações na morfologia, entre outros (KOTHARI; LUO; TORNABENE; O'NEILL *et al.*, 2017; LIU; FU; LAN; LI *et al.*, 2014; NAKANDAKARI; MUNOZ; KUGA; GASPAR *et al.*, 2019; WU; LIU; KALAVAGUNTA; HUANG *et al.*, 2018).

## **1.2 Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença**

### *1.2.1 Histórico da programação metabólica*

Recentemente o estudo de WARD; LONG; RESCH; GILES *et al.* (2017) trouxe o dado alarmante de que 75% das crianças obesas aos 2 anos de idade seguirão obesas na idade adulta, renovando a importância de intervenções ao início da vida buscando reduzir os níveis de sobrepeso mundial e trazer melhora na saúde em geral. O estudo da relação de fatores gestacionais e genéticos na saúde inicia nos anos 1960 (NEEL, 1962) quando pela primeira vez relacionou-se o nascimento de crianças macrossômicas a mães diabéticas, gerando a teoria de que o diabetes passaria aos filhos o genótipo da maior eficiência calórica.

Alguns anos mais tarde os estudos de Ravelli, Stein e Susser (RAVELLI; STEIN; SUSSER, 1976) sobre os filhos de mulheres que estavam grávidas durante o período chamado de “Inverno da Fome” na Holanda ao final da II Guerra Mundial demonstraram que o baixo fornecimento de alimento durante os primeiros meses de gestação causou aumento na prevalência de obesidade nos filhos aos 19 anos

de idade, enquanto a mesma exposição no final da gestação ou nos primeiros meses de vida causou o efeito contrário. Este período foi foco de diversos trabalhos que posteriormente demonstraram que a fome durante qualquer período da gestação causou nos filhos intolerância à glicose e maior risco para diabetes mellitus tipo 2, e quando ocorrida no início da gestação aumentou o risco para doença cardiovascular, depressão, esquizofrenia, obesidade, câncer de mama, entre outros (ROSEBOOM; DE ROOIJ; PAINTER, 2006; ROSEBOOM; PAINTER; VAN ABEELLEN; VEENENDAAL *et al.*, 2011). Mulheres que tinham entre 2 e 6 anos durante a exposição a fome também apresentaram menopausa precocemente (ELIAS; VAN NOORD; PEETERS; TONKELAAR *et al.*, 2018).

Barker e colaboradores ao final dos anos 1980 demonstraram que o baixo peso ao nascer está relacionado à hiperglicemia em homens jovens (ROBINSON; WALTON; CLARK; BARKER *et al.*, 1992), resistência à insulina em idosos (ERIKSSON; FORSEN; TUOMILEHTO; JADDOE *et al.*, 2002), um risco 10 vezes maior de desenvolver síndrome metabólica (BARKER; HALES; FALL; OSMOND *et al.*, 1993) e também uma maior taxa de mortalidade por doenças cardíacas (BARKER; WINTER; OSMOND; MARGETTS *et al.*, 1989). Estes trabalhos levaram à Hipótese de Barker, que relacionou um ambiente intrauterino desfavorável a alterações negativas permanentes no feto, que irão predizer a forma que o mesmo reage ao ambiente pós-natal (BARKER, 1990; BARKER; WINTER; OSMOND; MARGETTS *et al.*, 1989; HALES; BARKER, 1992).

Mais recentemente o estudo da programação metabólica fetal ganhou maior atenção por meio do estudo das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da

Doença (DOHaD, do inglês *Developmental Origins of Health and Disease*) (HANSON, 2016), que define os primeiros 1000 dias de vida, iniciando na concepção, como essenciais na programação do metabolismo do indivíduo.

Apesar de não ser completamente esclarecido como ocorre essa programação, já se sabe que o ambiente pré-natal pode causar alterações placentárias (JANSSEN; KERTES; MCNAMARA; BRAITHWAITE *et al.*, 2016; NUNEZ ESTEVEZ; RONDON-ORTIZ; NGUYEN; KENTNER, 2020), desenvolvimento anormal de alguns tecidos do feto (FERNANDEZ-TWINN; OZANNE, 2010) e inclusive alterar o cuidado materno (JOHN, 2019). Também já foi demonstrado que ocorre a passagem de células maternas tanto através da placenta quanto posteriormente pelo leite na amamentação (ZHOU; YOSHIMURA; HUANG; SUZUKI *et al.*, 2000). Os mecanismos epigenéticos são indicados como fator fundamental para as modulações causadas pelo ambiente materno à prole, e ocorre por meio de modificações covalentes em histonas e em bases do DNA, entretanto sem modificar a sua sequência (BALE, 2015; BALE; BARAM; BROWN; GOLDSTEIN *et al.*, 2010; FRANKLIN; MANSUY, 2010).

### *1.2.2 Superalimentação durante a lactação*

Com as mudanças no padrão de alimentação mundial os estudos em DOHaD mudam também o foco. Inicialmente a preocupação visava o baixo fornecimento de energia, entretanto atualmente a má nutrição vem justamente do excesso de alimento. Nas últimas décadas as mudanças no padrão alimentar levaram a uma redução de 35% no número de crianças com baixo peso antes dos 5 anos de idade em comparação aos anos 1990, enquanto ocorre um aumento de 54% nos índices

de obesidade neste mesmo período (BLACK; VICTORA; WALKER; BHUTTA *et al.*, 2013). A obesidade infantil é considerada um risco a saúde pública global (KARNIK; KANEKAR, 2012).

O ambiente de exposição no período pós natal também pode influenciar o metabolismo durante toda a vida (PATEL; SRINIVASAN, 2011). Durante a infância a obesidade é relacionada a maiores danos metabólicos e cardiovasculares e também a problemas gastrointestinais, esqueléticos, endócrinos, psicossociais e neurológicos (KUMAR; KELLY, 2017). Na vida adulta uma infância com excesso de peso aumenta o risco para obesidade e as possíveis comorbidades relacionadas como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças neurológicas, além do maior risco de morte em adultos jovens (BARTON, 2012; BIRO; WIEN, 2010; WEIHRAUCH-BLUHER; SCHWARZ; KLUSMANN, 2019).

Para obtermos um melhor entendimento da obesidade infantil e dos mecanismos envolvidos, modelos animais são aliados essenciais. Em roedores a superalimentação durante a lactação pode ser induzida por método indireto, pela redução no tamanho da ninhada, geralmente entre 2 a 4 filhotes, que leva ao aumento no ganho de peso e percentual de gordura em resposta a menor competição na lactação, aumento nos lipídios do leite, maior cuidado materno e também a imaturidade no controle do apetite (ENES-MARQUES; GIUSTI-PAIVA, 2018; KENNEDY, 1957; MOZES; SEFCIKOVA; RACEK, 2014; SEFCIKOVA; RACEK, 2015).

Ao desmame os animais apresentam desregulação da homeostase redox no plasma, coração e fígado (CONCEICAO; MOURA; CARVALHO; OLIVEIRA *et al.*,

2015; HABBOUT; GUENANCIA; LORIN; RIGAL *et al.*, 2013), demonstrada pelo aumento nos níveis de espécies reativas, dano oxidativo e redução na atividade de enzimas antioxidantes. A redução de ninhada causa nos filhotes o aumento no ganho de peso e desenvolve hiperfagia durante toda a vida, aliado ao maior percentual de gordura, hiperglicemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia, aumentando o risco para doenças crônicas (ACHARD; SANCHEZ; TASSISTRO; VERDIER *et al.*, 2015; BOULLU-CIOCCA; DUTOUR; GUILLAUME; ACHARD *et al.*, 2005; DU; HOSODA; UMEKAWA; KINOUCI *et al.*, 2015; HABBOUT; LI; ROCHETTE; VERGELY, 2013; PATEL; SRINIVASAN, 2011; PLAGEMANN; HARDER; RAKE; VOITS *et al.*, 1999). A superalimentação durante a lactação também causa alterações cerebrais. Aos 14 dias de vida os animais já apresentam maiores níveis de inflamação no hipotálamo (ZIKO; DE LUCA; DINAN; BARWOOD *et al.*, 2014) e aos 3 meses ocorre desregulação na sinalização neuronal da mesma estrutura, causando a desregulação no consumo (HABBOUT; LI; ROCHETTE; VERGELY, 2013; MUSRATI; KOLLAROVA; MERNIK; MIKULASOVA, 1998; PLAGEMANN; HARDER; RAKE; VOITS *et al.*, 1999; RODRIGUES; DE MOURA; PASSOS; TREVENZOLI *et al.*, 2011; YANKOVSKAYA; HORSEFIELD; TORNROTH; LUNA-CHAVEZ *et al.*, 2003). Na vida adulta apresentam alteração na sinalização da insulina cerebral e também diminuição nos receptores de dopamina (PORTELLA; SILVEIRA; LAUREANO; CARDOSO *et al.*, 2015), além de maior inflamação no hipocampo aliada a alterações comportamentais (SALARI; SAMADI; HOMBERG; KOSARI-NASAB, 2018).

### 1.2.3 Exercício físico materno

Um ambiente saudável durante o início da vida pode modular positivamente o metabolismo, e entre as intervenções benéficas na programação metabólica está a prática de exercício materno gestacional. Sabe-se que a prática de exercício físico em qualquer momento da vida está relacionado a uma melhora na qualidade de vida, já sendo indicado como tratamento para 26 doenças crônicas, entre elas doenças metabólicas, cardiovasculares, psiquiátricas e neurológicas (PEDERSEN; SALTIN, 2015). Desde 2002 a manutenção de exercício físico durante a gestação é indicada pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas por ao menos 150 minutos semanais em casos de gestações sem complicações (ACOG, 2002; 2015b). A prática deve se manter em intensidade moderada, que pode ser mensurada de várias formas como por meio da frequência cardíaca máxima (FCmáx), que deve se manter entre 60 e 90%, ou ser realizado enquanto a mulher conseguir manter uma conversa normalmente, o chamado teste da fala (ACOG, 2015a).

Uma gestação ativa reduz o risco para diabetes gestacional para mulheres saudáveis e obesas, sendo efetivo na redução em 75% dos casos em gestantes com sobrepeso (GARNAES; MORKVED; SALVESEN; MOHOLDT, 2016; MAGRO-MALOSSO; SACCONI; DI MASCIO; DI TOMMASO *et al.*, 2017; WANG; WEI; ZHANG; ZHANG *et al.*, 2017), além de reduzir o percentual de gordura, aliado ou não ao menor ganho de peso gestacional (CLAPP; LITTLE, 1995; FERRARI; BAEGARTZ; BAUER; JANOSCHEK *et al.*, 2018). Além de trazer melhora no bem-estar da gestante e maior tolerância a dor, também leva a partos mais rápidos e com menor risco de parto prematuro ou cesariana (DI MASCIO; MAGRO-MALOSSO; SACCONI; MARHEFKA *et al.*, 2016; HUANG; FAN; DING; HE *et al.*, 2019; TINLOY;

CHUANG; ZHU; PAULI *et al.*, 2014; ZAVORSKY; LONGO, 2011). Filhos de mulheres exercitadas durante a gestação apresentam menor risco para nascimento com macrosomia (CURRIE; WOOLCOTT; FELL; ARMSON *et al.*, 2014; SIEBEL; CAREY; KINGWELL, 2012; WIEBE; BOULE; CHARI; DAVENPORT, 2015), importante fator de risco associado a maior morbidade e mortalidade perinatal (MCGUIRE, 2017), também apresentando menor percentual de gordura ao nascer (DAHLY; LI; SMITH; KHASHAN *et al.*, 2018). O efeito benéfico sobre a composição corporal segue ao menos até a infância, como demonstrado com o menor peso e percentual de gordura até os cinco anos de idade (CLAPP, 1996).

Estudos clínicos mostram que o exercício materno traz um melhor neurodesenvolvimento às crianças, quando analisado por meio de testes específicos para auto orientação e regulação nos primeiros dias de vida (CLAPP; LOPEZ; HARCAR-SEVCIK, 1999), desenvolvimento neuromotor aos 12 meses (CLAPP; SIMONIAN; LOPEZ; APPLEBY-WINEBERG *et al.*, 1998), e inteligência geral e habilidades linguísticas aos 5 anos de idade (CLAPP, 1996). Duas revisões abordam os efeitos do exercício materno em humanos e em grande parte dos trabalhos são encontrados benéficos, entretanto com a dificuldade de isolar as variáveis em humanos, deve-se ter cuidado ao analisar os resultados e também recorrer aos modelos animais para melhor entendimento do fenômeno molecularmente (ALVAREZ-BUENO; CAVERO-REDONDO; SANCHEZ-LOPEZ; GARRIDO-MIGUEL *et al.*, 2018; NINO CRUZ; RAMIREZ VARELA; DA SILVA; HALLAL *et al.*, 2018).

Em roedores a prática de exercício materno demonstrou reduzir o percentual de gordura na prole adulta (SHELDON; NICOLE BLAIZE; FLETCHER; PEARSON *et*

*al.*, 2015), além de trazer benefícios metabólicos como melhora na sensibilidade a insulina (CARTER; QI; DE CABO; PEARSON, 2013) e redução na frequência cardíaca (BAHLS; SHELDON; TAHERIPOUR; CLIFFORD *et al.*, 2014). O exercício materno também causou prevenção de danos induzidos por dieta obesogênica tanto durante a gestação (VEGA; REYES-CASTRO; BAUTISTA; LARREA *et al.*, 2015) quanto no período pós natal (SHELDON; NICOLE BLAIZE; FLETCHER; PEARSON *et al.*, 2015; WASINSKI; BACURAU; ESTRELA; KLEMPIN *et al.*, 2015). Os benefícios podem ocorrer por meio da manutenção da expressão dos receptores de transportador de glicose 4 (GLUT4) (RAIPURIA; BAHARI; MORRIS, 2015) e também por mecanismos epigenéticos, com prevenção da hipermetilação do gene responsável pela transcrição de PGC-1 $\alpha$  (JORNAYVAZ; SHULMAN, 2010).

Já demonstramos em trabalhos anteriores que a prática de natação durante a gestação traz aumento na capacidade antioxidante cerebral da prole, aliada ao aumento na biogênese mitocondrial (MARCELINO; LONGONI; KUDO; STONE *et al.*, 2013). Quando exposto ao modelo de doença de Alzheimer na vida adulta, os filhotes apresentaram melhora contra o déficit de memória e aprendizado, aliado à prevenção dos danos da doença no metabolismo energético cerebral (KLEIN; HOPPE; SACCOMORI; DOS SANTOS *et al.*, 2019). Apesar de ainda pouco estudado, o exercício materno já demonstrou em roedores o aumento na neurogênese e ativação neuronal, diminuição do comportamento do tipo ansioso e melhora na aprendizagem e memória (AKHAVAN; EMAMI-ABARGHOIE; SAFARI; SADIGHI-MOGHADDAM *et al.*, 2008; GOMES DA SILVA; DE ALMEIDA; FERNANDES; LOPIM *et al.*, 2016; M; MILADI-GORJI; EMAMI-ABARGHOIE;

SAFARI *et al.*, 2013; RAHIMI; AKHAVAN; KAMYAB; EBRAHIMI, 2018; ROBINSON; BUCCI, 2014; YAU; LEE; FORMOLO; LEE *et al.*, 2019).

#### 1.2.4 Consumo de polifenóis na gestação

Durante o período gestacional e pós-parto ocorre um aumento na demanda de nutrientes, e um desequilíbrio entre a demanda e o fornecimento dos mesmos pode trazer malefícios tanto para a mãe quanto ao feto. Devido a fatores econômicos ou sociais, em grande parte das gestações no mundo ocorre deficiência alimentar (BLACK; VICTORA; WALKER; BHUTTA *et al.*, 2013). Diversos estudos têm buscado entender o efeito da nutrição materna sobre a saúde da mãe e da prole por meio da análise de dietas já consolidadas quando aplicadas na vida adulta, como vegetarianas e veganas (SEBASTIANI; HERRANZ BARBERO; BORRAS-NOVELL; ALSINA CASANOVA *et al.*, 2019) e dieta mediterrânea (AMATI; HASSOUNAH; SWAKA, 2019), ou com desordens alimentares (DORSAM; PREISSEL; MICALI; LORCHER *et al.*, 2019) e dietas ricas em gordura (LIMA; PEREZ; MORAIS; SANTOS *et al.*, 2018).

O consumo de polifenóis para a saúde humana tem sido amplamente estudado e já demonstrou trazer benefícios quando consumido em longo prazo por meio de sua ação anti-inflamatória e antioxidante, reduzindo riscos cardiovasculares e neurológicos e havendo relação direta com o seu consumo e a redução no risco para diabetes mellitus tipo 2 (CORY; PASSARELLI; SZETO; TAMEZ *et al.*, 2018; WILLIAMSON, 2017). Polifenóis são compostos encontrados em frutas e vegetais, conferindo cor e proteção contra raios solares e infecções nas plantas. São divididos entre duas classes, os ácidos fenólicos e flavonoides, sendo os últimos ainda

subdivididos entre: flavonas, flavonóis, catequinas ou flavanóis, flavanonas, antocianinas e isoflavonas (MUNAWAR ABBAS; FARHAN SAEED; FAQIR MUHAMMAD ANJUM; MUHAMMAD AFZAAL *et al.*, 2016).

Entre as flavanonas está a naringenina, que é encontrada principalmente em frutas cítricas, onde as flavanonas representam a maior parte dos flavonoides encontrados (PETERSON; DWYER; BEECHER; BHAGWAT *et al.*, 2006). Em trabalhos realizados em modelo animal, a suplementação com naringenina demonstra trazer benefícios à saúde, trazendo melhora na sensibilidade à insulina e tolerância à glicose em resposta a dieta hiperlipídica (MULVIHILL; ALLISTER; SUTHERLAND; TELFORD *et al.*, 2009) e demonstrando efeito semelhante ao fármaco gliclazida, já utilizado no tratamento para diabetes, no aumento dos níveis de insulina e redução dos níveis de glicose no plasma (ANNADURAI; MURALIDHARAN; JOSEPH; HSU *et al.*, 2012).

A suplementação com polifenóis durante a vida adulta tem sido questionada recentemente, devido a alguns trabalhos que demonstram efeitos negativos com o seu consumo (CORY; PASSARELLI; SZETO; TAMEZ *et al.*, 2018; WILLIAMSON, 2017). O mesmo tem acontecido durante o período gestacional (LY; YOCKELL-LELIEVRE; FERRARO; ARNASON *et al.*, 2015). Enquanto alguns trabalhos demonstram um efeito positivo do consumo materno em modelo animal, sendo a suplementação com quercetina capaz de prevenir o dano causado por estresse materno pré-natal (TOUMI; MERZOUG; BAUDIN; TAHRAOUI, 2013) e também capaz de aumentar a capacidade antioxidante em fígado e pulmão de filhotes de ratas suplementadas durante a gestação (VANHEES; VAN SCHOOTEN; VAN

WAALWIJK VAN DOORN-KHOSROVANI; VAN HELDEN *et al.*, 2013), os estudos de Zielinsky e colaboradores encontraram em humanos que o alto consumo polifenóis ao final da gestação causam a constrição do canal arterial coronário fetal (ZIELINSKY; BUSATO, 2013; ZIELINSKY; PICCOLI; MANICA; NICOLOSO *et al.*, 2010; ZIELINSKY; PICCOLI; MANICA; NICOLOSO *et al.*, 2012), demonstrando a necessidade de maiores estudos sobre o tema.

## **II. OBJETIVOS**

### *2.1 Objetivo geral*

Avaliar se a prática de exercício materno aliada à suplementação pré-natal com naringenina pode prevenir as alterações bioquímicas na prole submetida ao modelo de obesidade pós-natal.

### *2.2 Objetivos específicos*

- Avaliar, na prole superalimentada durante a lactação, o efeito do exercício físico materno e da suplementação com naringenina durante a gestação sobre os seguintes parâmetros:
  - peso, percentual de gordura corporal;
    - Avaliar, no plasma da prole:
  - níveis de glicose, triglicerídeos e colesterol total;
  - atividade da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase;
    - Avaliar, em cerebelo, hipocampo e hipotálamo da prole:

- parâmetros de homeostase redox, por meio do conteúdo de espécies reativas, conteúdo de GSH e atividade de enzimas antioxidantes; além de marcadores de dano proteico.
- Avaliar o comportamento materno em resposta à redução de ninhada.
  - Avaliar, na prole exposta a modelo de obesidade na vida adulta, o efeito do exercício físico materno durante a gestação sobre os seguintes parâmetros:
    - consumo e eficiência calórica;
    - peso, percentual de gordura corporal;
      - Avaliar, no plasma da prole:
        - níveis de glicose, triglicerídeos e colesterol total;
        - atividade da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase;
          - Avaliar, em cerebelo, hipocampo e hipotálamo da prole:
    - parâmetros de homeostase redox, por meio do conteúdo de espécies reativas, conteúdo de GSH e atividade de enzimas antioxidantes; além de marcadores de dano proteico.

### III. RESULTADOS

Capítulo I: Effect of maternal antioxidant supplementation and/or exercise practice during pregnancy on postnatal overnutrition induced by litter size reduction: Brain redox homeostasis at weaning

**Autores:** Pauline Maciel August, Rafael Moura Maurmann, André Brum Saccomori, Mariana Crestani Scortegagna, Eduardo Borges Flores, Caroline Peres Klein, Bernardo Gindri dos Santos, Vinicius Stone, Bárbara Mariño Dal Magro, Leo Cristhian, Carolina Nunes Santo, Régis Hözer e Cristiane Matté

**Status:** publicado no periódico International Journal of Developmental Neuroscience

Capítulo II: Influence of Gestational Exercise Practice and Litter Size Reduction on Maternal Care

**Autores:** Pauline Maciel August, Karoline dos Santos Rodrigues, Caroline Peres Klein, Bernardo Gindri dos Santos, Cristiane Matté

**Status:** submetido ao periódico Journal of Neuroscience Research

Capítulo III: Effect of maternal exercise on diet-induced redox imbalance in hippocampus of adult offspring

**Autores:** Pauline Maciel August, Régis Hözer, Karoline dos Santos Rodrigues, Bernardo Gindri dos Santos, Rafael Moura Maurmann, Mariana Crestani Scortegagna, and Cristiane Matté

**Status:** publicado no periódico Neuroscience

## IV. DISCUSSÃO

Neste trabalho avaliamos o efeito de intervenções gestacionais em resposta a dois modelos de indução de sobrepeso na prole: inicialmente, a prática de exercício materno e a suplementação com naringenina, aliados ou não, sobre o modelo de superalimentação durante a lactação. Posteriormente, o efeito de dois tipos de natação durante a gestação, com e sem sobrecarga, sobre a dieta rica em gordura na prole adulta, sempre utilizando apenas os filhotes machos. Os protocolos de exercício materno são de intensidade moderada.

As intervenções maternas ocorreram durante toda a gestação, no caso da suplementação com naringenina, ou também uma semana antes para adaptação, como ocorreu com o exercício de natação. Tanto a suplementação com naringenina quanto o exercício de natação, com ou sem sobrecarga, não causaram alterações na taxa de prenhez, ganho de peso gestacional, tamanho de ninhada ou peso dos filhotes ao primeiro dia de vida. No modelo de superalimentação na lactação não houve diferença no tempo para abertura dos olhos ou aparecimento dos dentes incisivos na prole, exposta ou não ao exercício materno.

Outros trabalhos já analisaram em modelo animal o consumo de polifenóis durante a gestação. No estudo de LI; ZHANG; SUN; ZHANG *et al.* (2019) a suplementação materna com naringenina foi capaz de prevenir o aumento do peso e a redução no tamanho de ninhada ao nascer, induzida pelo diabetes gestacional, entretanto não foi avaliado o efeito da naringenina *per se*. A suplementação materna com naringina, forma glicosilada da naringenina, não causou alteração no tamanho da ninhada e no peso dos filhotes aos 9 dias de vida (SACCO; SAINT; LEBLANC;

WARD, 2017). Quanto à utilização de outros polifenóis, já foi demonstrado em roedores a ausência de efeito após a suplementação materna com resveratrol na dose entre 2,0 e 2,5 mg/kg/dia (ROS; DIAZ; FREIRE-REGATILLO; ARGENTE-ARIZON *et al.*, 2018) e também redução no tamanho de ninhada com a ingestão de suco de romã na concentração de 3% na água dos animais disponibilizada durante a gestação (FINN-SELL; COTTRELL; GREENWOOD; DILWORTH *et al.*, 2018).

Quanto à prática de exercício gestacional, em humanos, não foi encontrado efeito negativo no peso ao nascer (CLAPP, 1996; MUDD; PIVARNIK; HOLZMAN; PANETH *et al.*, 2012), havendo prevenção contra o baixo peso (SIEBEL; CAREY; KINGWELL, 2012) ou a macrossomia (BARAKAT; PELAEZ; CORDERO; PERALES *et al.*, 2016). O efeito positivo do exercício materno no controle do peso ao nascer é relacionado à melhora no metabolismo da glicose (TOMIC; SPORIS; TOMIC; MILANOVIC *et al.*, 2013), visto que em mulheres praticantes de exercício físico antes e durante a gestação ocorre melhora na tolerância à glicose e menor risco para diabetes gestacional (OKEN; NING; RIFAS-SHIMAN; RADESKY *et al.*, 2006). Em modelo animal, a ausência de dano causado pelo exercício gestacional nestes parâmetros também já foi demonstrada (MARCELINO; LONGONI; KUDO; STONE *et al.*, 2013; RAIPURIA; BAHARI; MORRIS, 2015; RIBEIRO; TOFOLO; MARTINS; PAVANELLO *et al.*, 2017).

A prática de exercício de natação sem carga e a superalimentação durante a lactação não causaram alteração nos parâmetros de desenvolvimento da prole, avaliados pela aparência dos dentes incisivos e abertura dos olhos. No estudo de KLEIN; DOS SANTOS RODRIGUES; HOZER; DE SA COUTO-PEREIRA *et al.*

(2018) o exercício de natação materna em roedores também não afetou o desenvolvimento dos reflexos sensório-motores, mas trouxe um desenvolvimento motor mais maduro na prole. A redução de ninhada parece afetar positivamente o aparecimento desses fatores, no entanto, quando avaliadas em ninhadas nascidas em pequeno número de forma natural e não nas reduzidas após o nascimento (CHAHOU; PAUMGARTTEN, 2009).

Nos filhotes machos a suplementação com naringenina, aliada ou não ao exercício gestacional, não causou alteração no peso ao nascer e no peso e gordura corporal aos 21 dias de vida. A prática de exercício de natação, com ou sem sobrecarga, não causou efeito no peso ao nascer e no peso e gordura corporal da prole aos 21, 60 e 90 dias de vida. Em humanos, a prática de exercício materno já demonstrou causar redução no percentual de gordura ao nascimento (DAHLY; LI; SMITH; KHASHAN *et al.*, 2018) e também em peso e percentual de gordura aos 5 anos de idade (CLAPP, 1996). Em roedores, a prática de exercício materno em roda de corrida ou esteira reduziu o peso e gordura corporal durante toda a vida do animal (CARTER; LEWIS; WILKERSON; TOBIA *et al.*, 2012; STANFORD; LEE; GETCHELL; SO *et al.*, 2015), entretanto trabalhos que avaliaram a prática de exercício de natação não encontraram o mesmo efeito (AUGUST; MAURMANN; SACCOMORI; SCORTEGAGNA *et al.*, 2018; KLEIN; DOS SANTOS RODRIGUES; HOZER; DE SA COUTO-PEREIRA *et al.*, 2018; WASINSKI; BACURAU; ESTRELA; KLEMPIN *et al.*, 2015; WASINSKI; ESTRELA; ARAKAKI; BADER *et al.*, 2016). O exercício gestacional em modelo animal parece trazer maiores efeitos sobre danos metabólicos na prole quando utilizados protocolos de corrida ou de roda de corrida.

No modelo de superalimentação induzida durante a lactação, houve aumento no peso e percentual de gordura dos filhotes aos 21 dias de vida, sem haver prevenção da suplementação com naringenina ou do exercício físico gestacional, aliados ou não, apenas o atraso no aumento do ganho de peso pelos tratamentos isolados. O aumento no peso e gordura corporal por meio da superalimentação induzida por redução de ninhada está bem descrito (CHEN; SIMAR; LAMBERT; MERCIER *et al.*, 2008; CONCEIÇÃO; KAEZER; PEIXOTO-SILVA; FELZENSZWALB *et al.*, 2016; RODRIGUES; DE MOURA; PASSOS; DUTRA *et al.*, 2009). A prática de exercício de corrida gestacional preveniu o ganho de peso e reduziu o aumento de gordura corporal na prole neste mesmo modelo, entretanto as ratas foram exercitadas durante toda a gestação e lactação, a 30% do VO<sub>2</sub>Max, por 30 min/3 vezes/semana (RIBEIRO; TOFOLO; MARTINS; PAVANELLO *et al.*, 2017), sendo um exercício de baixa intensidade. Não foram encontrados outros trabalhos avaliando a suplementação com naringenina ou outros polifenóis durante a gestação em modelo de superalimentação pós-natal.

A redução de ninhada causa aumento no ganho de peso e gordura corporal dos filhotes por meio da menor competição na lactação, aumento na concentração lipídica do leite, imaturidade no controle do apetite e também maior cuidado materno (ENES-MARQUES; GIUSTI-PAIVA, 2018; KENNEDY, 1957; MOZES; SEFCIKOVA; RACEK, 2014; SEFCIKOVA; RACEK, 2015). Quando avaliamos o cuidado materno entre os dias 2 e 9 de vida dos filhotes, encontramos nas mães de ninhadas reduzidas uma menor frequência sem contato com a prole em diferentes horários do dia, sem efeito do exercício físico materno, concordando com o que já foi

demonstrado por Enes-Marques and Giusti-Paiva (ENES-MARQUES; GIUSTI-PAIVA, 2018). As ratas deste grupo também se mantiveram por mais períodos na posição de lactação arqueada (3 dos 5 avaliados), que é a considerada mais importante para a nutrição do filhote ao início da vida (STERN, 1997), chegando a dispende o dobro do tempo nesta posição quando comparada à ninhada normalizada. O exercício gestacional pôde prevenir parte deste comportamento, mas ainda mantendo a sua frequência aumentada em um dos períodos do dia, justificando o atraso no aumento de ganho de peso encontrado nos filhotes.

Estas alterações no comportamento materno auxiliam no entendimento de como ocorre o aumento no ganho de peso da prole quando a ninhada é reduzida, entretanto ainda não se sabe ao certo qual a motivação materna. Sabe-se que em diversos protocolos de estresse no período de lactação, incluindo a separação materna, ocorre aumento no cuidado materno para compensar possivelmente o estresse pelo tempo ausente (ORSO; CREUTZBERG; WEARICK-SILVA; WENDT VIOLA *et al.*, 2019), entretanto o modelo de redução de ninhada não demonstra aumentar os indicadores de estresse na rata mãe (CAPRIGLIONI CANCIAN; LEITE; MONTES; FISHER *et al.*, 2016; PLUMEL; STIER; THIERSE; VAN DORSSELAER *et al.*, 2014; VAN HAASTEREN; VAN TOOR; KLOOTWIJK; HANDLER *et al.*, 1996; XAVIER; SCOMPARIN; PONTES; RIBEIRO *et al.*, 2019), sendo possivelmente o aumento do cuidado materno não relacionado ao estresse. Uma hipótese é de que a rata mãe aumente seu cuidado em resposta à inabilidade dos filhotes em procurar pelo seu cuidado e também de realizar a sucção do leite, já demonstrado anteriormente em ninhadas com três filhotes (TEICHER; KENNY, 1978), apesar de

haver uma menor ativação neuronal na área pré-óptica medial das mães, que seria responsável pelo comportamento materno (FERREIRA; DUARTE; DINIZ; BITTENCOURT, 2017).

Quando expostos ao tamanho reduzido da ninhada, na idade adulta os filhotes geralmente apresentam risco aumentado para várias doenças, aumento de peso e gordura corporal, aumento de glicose, triglicerídeos, colesterol total e níveis de insulina, aliados à diminuição do HDL, resistência à leptina e efeito deletério em vários tecidos, como coração, fígado, rim e cérebro (ENES-MARQUES; GIUSTI-PAIVA, 2018; HABBOUT; LI; ROCHETTE; VERGELY, 2013).

Na segunda intervenção realizada a partir do modelo de dieta rica em gordura nos filhotes machos já adultos, independente da intervenção gestacional, houve uma redução no consumo sem alteração significativa na quantidade de calorias ingerida pelos grupos. Ainda houve aumento na eficiência calórica, que representa a quantidade de calorias ingeridas que é efetivamente convertida em peso corporal. Este efeito é esperado em dietas com maior densidade, pois os animais tendem a ajustar o seu consumo de acordo com a sua necessidade, consumindo assim menor quantidade em gramas de ração (BOITARD; ETCHAMENDY; SAUVANT; AUBERT *et al.*, 2012; HARIRI; THIBAUT, 2010; MACIEJCZYK; ZEBROWSKA; ZALEWSKA; CHABOWSKI, 2018; WU; LIU; KALAVAGUNTA; HUANG *et al.*, 2018).

A dieta causou aumento no percentual de gordura mesentérica e retroperitoneal, sem prevenção do exercício materno, não causando alteração no ganho de peso. A ausência de aumento no peso corporal pelo consumo de dieta HF por 4 semanas já foi demonstrada por DELLA VEDOVA; MUNOZ; SANTILLAN;

PLATEO-PIGNATARI *et al.* (2016), e acreditamos que se deve justamente ao curto tempo de exposição, visto que em protocolos com mais semanas de consumo os animais tendem a apresentar aumento no peso corporal (BOITARD; ETCHAMENDY; SAUVANT; AUBERT *et al.*, 2012; MACIEJCZYK; ZEBROWSKA; ZALEWSKA; CHABOWSKI, 2018). O aumento na gordura corporal em resposta ao consumo de dieta rica em gordura já foi demonstrada em diversos trabalhos (MORRISON; PISTELL; INGRAM; JOHNSON *et al.*, 2010; TOMIGA; YOSHIMURA; ITO; NAKASHIMA *et al.*, 2017), ocorrendo em protocolos de baixo tempo de exposição antes mesmo do aumento do peso corporal (ANDRICH; MELBOUCI; OU; LEDUC-GAUDET *et al.*, 2018).

Houve aumento do ganho de peso apenas nos filhotes que aliaram a dieta HF com o exercício materno com sobrecarga, aos 81 e 90 dias de vida. Em outro trabalho que utilizou sobrecarga de 3% no exercício de natação materno antes e durante a gestação (menos na última semana de prenhez), por um período de 60 min ao dia aliado a utilização de um sistema de bolhas para impossibilitar o descanso dos animais, ocorreu uma diminuição no ganho de peso da prole induzida por dieta HF [40]. Novamente, assim como no modelo de superalimentação na lactação, o exercício materno em roda de corrida (QUICLET; DUBOCHAUD; BERTHON; SANCHEZ *et al.*, 2017) ou em esteira (SHELDON; NICOLE BLAIZE; FLETCHER; PEARSON *et al.*, 2016) causaram redução no ganho de peso e/ou percentual de gordura induzido por dieta na prole, sendo o exercício materno de natação incapaz de exercer o mesmo efeito.

Quanto aos parâmetros sorológicos, ao desmame os filhotes machos apresentaram menores níveis de glicose quando expostos ao exercício ou a suplementação com naringenina materna, mas o efeito desaparece quando as duas intervenções são aliadas. O modelo de redução de ninhada não causou alteração nos níveis de glicose no soro, como já demonstrado em outros trabalhos (BOULLUCIOCCA; DUTOUR; GUILLAUME; ACHARD *et al.*, 2005; CHEN; SIMAR; LAMBERT; MERCIER *et al.*, 2008; PLAGEMANN; HARDER; RAKE; VOITS *et al.*, 1999). Quando expostos à dieta HF, os filhotes machos aos 90 dias de vida apresentam maiores níveis de glicose no soro, efeito prevenido pela prática materna de exercício de natação sem carga.

O efeito do exercício físico no aumento da expressão do transportador de glicose 4 (GLUT4), responsável pela captação de glicose muscular, já é bem demonstrado em humanos e roedores (GOODYEAR; KAHN, 1998; RICHTER; HARGREAVES, 2013). O exercício materno também melhora o metabolismo da glicose na prole, do desmame até a vida adulta (QUICLET; SITI; DUBOUCHAUD; VIAL *et al.*, 2016; STANFORD; LEE; GETCHELL; SO *et al.*, 2015). O mecanismo pode estar relacionado à expressão do GLUT4 via ativação de PGC-1 $\alpha$  (WENDE; SCHAEFFER; PARKER; ZECHNER *et al.*, 2007), sendo o exercício materno capaz de aumentar na prole aos 19 dias de vida a expressão de GLUT4 e PGC-1 $\alpha$  no tecido adiposo branco e de PGC-1 $\alpha$  no músculo, também prevenido a redução na expressão do GLUT4 induzida por dieta HF no mesmo tecido (RAIPURIA; BAHARI; MORRIS, 2015). A natação com sobrecarga parece impedir o efeito benéfico do exercício sobre os níveis de glicose, como também demonstrado no trabalho de

WASINSKI; BACURAU; ESTRELA; KLEMPIN *et al.* (2015) a ausência de efeito da lactação materna com sobrecarga sobre os níveis de glicose induzidos por dieta HF na prole.

O consumo de polifenóis também é altamente relacionado à melhora no metabolismo da glicose a partir de diversos mecanismos, incluindo a menor absorção de glicose e melhora na sensibilidade à insulina (KIM; KEOGH; CLIFTON, 2016). Em relação ao efeito durante a gestação, o consumo de polifenóis também traz benefícios. No estudo de BRAWERMAN; KERELIUK; BRAR; COLE *et al.* (2019), ratas foram expostas a uma dieta rica em gordura e sacarose para indução de GDM e também suplementadas com resveratrol antes e durante a gestação. Após o desmame, os filhotes machos receberam a dieta para indução de síndrome metabólica, causando após 12 semanas resistência à insulina, intolerância à glicose e desregulação na gliconeogênese, sendo todos os parâmetros atenuados pela suplementação materna com resveratrol.

No modelo de superalimentação durante a lactação também foram avaliados parâmetros de homeostase redox encefálicos. Na redução de ninhada houve um aumento na atividade de enzimas antioxidantes SOD, GPx, e GLO 1 no hipocampo da prole ao desmame, talvez em resposta ao ambiente pró-inflamatório observado nesse modelo (DE LUCA; ZIKO; DHUNA; SOMINSKY *et al.*, 2017; DE LUCA; ZIKO; SOMINSKY; NGUYEN *et al.*, 2016). O exercício materno, aliado ou não à redução de ninhada, causou aumento no dano oxidativo a proteínas. Considerando que já foi demonstrado que a prática de exercício contínuo leva à redução no dano oxidativo a proteínas, enquanto o exercício agudo pode levar ao aumento deste marcador no

plasma (WADLEY; TURNER; ALDRED, 2016), acreditamos que o hipocampo responde de forma diferente ao exercício materno.

Já no cerebelo, a prática de exercício físico gestacional causou redução no dano oxidativo a proteínas, efeito já demonstrado na mesma estrutura quando o exercício foi praticado por animais adultos (CASUSO; MARTINEZ-AMAT; HITACONTRERAS; CAMILETTI-MOIRON *et al.*, 2015). A superalimentação durante a lactação causou redução na atividade da enzima TrxR, e a suplementação materna com naringenina pôde prevenir completamente este efeito. Em animais adultos, a suplementação com polifenóis já demonstrou aumentar a expressão da enzima (JI; JIANG; LU; SHENG *et al.*, 2013).

No hipotálamo o exercício materno causou um aumento nas espécies reativas. Ocorreu também redução na atividade da GPx em quatro grupos: ninhada superalimentada, na prática de exercício materno e também com o exercício materno aliado a suplementação com naringenina, tanto na ninhada controle quanto na redução de ninhada. A redução na atividade da GPx em cérebro total de ratos adultos já foi demonstrada após 12 semanas de dieta HF, sendo relacionada ao efeito negativo da superalimentação (AMRI; GHORBEL; TURKI; AKROUT *et al.*, 2017). A atividade da SOD e GLO1 foi aumentada no hipotálamo em resposta ao exercício materno quando aliado à superalimentação de ninhada, demonstrando também uma possível proteção contra o ambiente pró-inflamatório causado pelo modelo (ZIKO; DE LUCA; DINAN; BARWOOD *et al.*, 2014).

As diferenças na resposta das intervenções maternas e neonatais podem se dar pelos estágios de desenvolvimento das estruturas encefálicas. O

desenvolvimento do cerebelo em ratos Wistar inicia na gestação, estando no estágio 2/5 de maturação ao nascimento, e tem seu completo desenvolvimento relacionado a abertura dos olhos dos animais, que ocorre entre os dias 14 e 15 (SANCHEZ-VILLAGRA; SULTAN, 2002). Com o hipocampo é semelhante, havendo já percepção da estrutura no dia embrionário 14.5 e sua formação praticamente completa ao dia pós-natal 14 (URBAN; GUILLEMOT, 2014).

O hipotálamo também inicia sua formação entre os dias embrionários 12 e 17, mas apresenta maior maturação apenas ao final da terceira semana de vida em roedores (BOURET, 2010). Essa estrutura é pouco avaliada em resposta ao exercício materno, entretanto no estudo de SEO; KIM; KIM; SUNG *et al.* (2013) foi vista uma proteção do exercício de corrida materno contra o estresse pré-natal. O hipotálamo também é fortemente influenciado pela nutrição materna, entretanto por ter seu maior desenvolvimento pós-natal dificulta a comparação com humanos, que tem seu hipotálamo desenvolvido em grande parte ainda no período pré-natal (BOURET, 2010; GALI RAMAMOORTHY; BEGUM; HARNO; WHITE, 2015). A redução de ninhada já demonstrou causar alterações no controle da fome, por meio do aumento nos neurônios anorexígenos NPY e outras alterações importantes no hipotálamo, entretanto o aumento no estresse oxidativo neste modelo foi demonstrado apenas em plasma, coração e fígado (HABBOUT; LI; ROCHETTE; VERGELY, 2013; PLAGEMANN; HARDER; RAKE; WAAS *et al.*, 1999).

Apesar da superalimentação trazer na vida adulta dos animais diversas alterações metabólicas negativas, causou no encéfalo modificações dependentes da estrutura e algumas delas podem ser positivas, como o aumento de capacidade

antioxidante no hipocampo que pode estar relacionado ao aumento no comportamento materno. Ninhadas reduzidas parecem trazer um efeito protetor ao cérebro, visto o menor peso cerebral e desenvolvimento comportamental em ninhadas maiores em relação às menores (WAINWRIGHT; PELKMAN; WAHLSTEN, 1989). Quando avaliados na idade adulta, filhotes expostos à redução de ninhada durante a lactação apresentaram menor comportamento do tipo ansioso aos 60 e 90 dias de vida (ENES-MARQUES; GIUSTI-PAIVA, 2018; SALARI; SAMADI; HOMBERG; KOSARI-NASAB, 2018), menores níveis plasmáticos de corticosterona e hormônio adrenocortitrófico e também menor resposta do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal em resposta ao estresse, que foi relacionada ao maior comportamento materno (LIU; DIORIO; TANNENBAUM; CALDJI *et al.*, 1997). Considerando esses estudos, a redução de ninhada levaria a uma vida adulta com comportamento tipo ansiedade reduzido nos animais. Entretanto, em outra espécie de roedor foi encontrado aumento do comportamento do tipo ansioso e do estresse induzido aos 90 dias de vida, aliado à piora na memória espacial (SALARI; SAMADI; HOMBERG; KOSARI-NASAB, 2018).

Também vale a pena ressaltar que os efeitos encontrados tanto pelo exercício materno quanto pela suplementação com naringenina no ganho de peso, níveis de glicose e alterações na homeostase redox foram abolidos quando os dois tratamentos maternos foram aliados. A utilização de antioxidantes impede a adaptação causada pela prática de exercício físico em animais adultos (CASUSO; MARTINEZ-LOPEZ; HITA-CONTRERAS; CAMILETTI-MOIRON *et al.*, 2014; CASUSO; MARTINEZ-LOPEZ; NORDSBORG; HITA-CONTRERAS *et al.*, 2013;

GOMEZ-CABRERA; DOMENECH; VINA, 2008), sendo agora demonstrado que este bloqueio pode ocorrer inclusive para a próxima geração.

Em relação a dieta HF, à qual a prole foi exposta na vida adulta, também foi avaliada a homeostase redox encefálica. Apesar de não haver alterações significativas em cerebelo e hipocampo da prole (ver material suplementar), o hipocampo foi altamente afetado pela dieta HF, causando níveis aumentados de superóxido e de outras espécies reativas (apesar de não significativos), aumento na atividade SOD e conteúdo de GSH, sem alterações no dano oxidativo à proteína ou na função mitocondrial. Como a dieta foi mantida por um curto período, acreditamos que houve um desequilíbrio na homeostase redox, com aumento dos níveis de oxidantes que promovem a ativação da resposta antioxidante, entretanto sem causar danos oxidativos significativos ao tecido (LUSHCHAK, 2014). Alterações nos parâmetros redox do hipocampo induzidos por HFD já foram descritas em diferentes modelos de roedores e variados períodos de consumo, geralmente apresentando um aumento nos parâmetros oxidantes e defesas antioxidantes reduzidas quando consumidas por períodos mais longos, entre 7 e 16 semanas (HAJILUIAN; ABBASALIZAD FARHANGI; NAMENI; SHAHABI *et al.*, 2018; KAUR; SODHI; MADAN; CHAHAL *et al.*, 2018; MORRISON; PISTELL; INGRAM; JOHNSON *et al.*, 2010; SI; LI; JIANG; SHANG *et al.*, 2019).

O exercício materno causou alterações na homeostase redox hipocampal aliada ou não ao consumo de HFD. Em nossas condições experimentais, a natação durante a gestação trouxe melhora na capacidade antioxidante, com aumento das atividades de CAT e GPx, além do aumento no conteúdo de GSH nos dois tipos de

exercícios. Também observamos aumento da atividade da SOD como resultado do exercício com sobrecarga materno, sem alteração no dano oxidativo a proteínas, bem como na função mitocondrial.

Em resposta à HFD, o exercício materno também causou efeitos dependentes da modalidade no hipocampo da prole. A natação sem sobrecarga durante a gravidez preveniu completamente o aumento do superóxido induzido pela dieta, enquanto o exercício com sobrecarga reduziu parcialmente o aumento dos níveis. A prática de exercício físico afeta positivamente a função cerebral (ALKADHI, 2018; VOSS; VIVAR; KRAMER; VAN PRAAG, 2013) e seu efeito durante a gravidez na programação metabólica cerebral da prole parece agir de maneira semelhante. O exercício de natação materna influencia a homeostase redox cerebral dos filhos do período neonatal (MARCELINO; LONGONI; KUDO; STONE *et al.*, 2013) até o desmame (MARCELINO; DE LEMOS RODRIGUES; MIGUEL; NETTO *et al.*, 2015), e agora nós confirmamos o efeito também no desmame e na vida adulta. Quando avaliada no mesmo modelo de natação materna sem carga, a função mitocondrial se mostra aumentada no hipocampo da prole aos 74 dias de vida (KLEIN; HOPPE; SACCOMORI; DOS SANTOS *et al.*, 2019), no entanto, não encontramos o mesmo efeito em animais com 3 meses de idade.

O efeito positivo do exercício materno na homeostase redox cerebral da prole não é bem compreendido, mas podemos especular que possa ocorrer por meio da ativação de reguladores importantes, como PGC1 $\alpha$  e NRF1, que estão aumentados no hipocampo da prole com 3 dias de vida expostos ao exercício materno [75], e também BDNF, que apresenta níveis aumentados no hipocampo de animais com 2

meses de idade (GOMES DA SILVA; DE ALMEIDA; FERNANDES; LOPIM *et al.*, 2016). Esses efeitos positivos na homeostase redox, associados a uma maior neurogênese (DAYI; AGILKAYA; OZBAL; CETIN *et al.*, 2012; GOMES DA SILVA; DE ALMEIDA; FERNANDES; LOPIM *et al.*, 2016) e ativação neuronal (ROBINSON; BUCCI, 2014) pode trazer benefícios para a função cognitiva da prole, uma vez que uma gravidez ativa em um modelo animal já demonstrou melhorar o aprendizado e a memória (AKHAVAN; EMAMI-ABARGHOIE; SAFARI; SADIGHI-MOGHADDAM *et al.*, 2008; DAYI; AGILKAYA; OZBAL; CETIN *et al.*, 2012; GOMES DA SILVA; DE ALMEIDA; FERNANDES; LOPIM *et al.*, 2016; KIM; LEE; KIM; YOO *et al.*, 2007; ROBINSON; BUCCI, 2014) e proteger alguns parâmetros no cérebro de ratos quando expostos ao estresse pré-natal (BUSTAMANTE; HENRIQUEZ; MEDINA; REINOSO *et al.*, 2013), hipóxia isquemia (AKHAVAN; FOROUTAN; SAFARI; SADIGHI-MOGHADDAM *et al.*, 2012; MARCELINO; DE LEMOS RODRIGUES; MIGUEL; NETTO *et al.*, 2015), e modelo de doença de Alzheimer (HERRING; DONATH; YARMOLENKO; USLAR *et al.*, 2012; KLEIN; HOPPE; SACCOMORI; DOS SANTOS *et al.*, 2019).

A programação metabólica da prole por meio das intervenções maternas e neonatais pode ocorrer por modificações epigenéticas, que são herdáveis, mas não alteram a sequência de DNA (BALE, 2015). Estudos em humanos relacionam os benefícios do exercício no tratamento e prevenção a alterações epigenéticas, que ocorre pela acetilação de histonas, em especial a H3 e H4, em diversos tecidos. Estas alterações podem estimular vias benéficas ou inibir a progressão de doenças, como demonstrado com a modulação específica de genes envolvidos na obesidade,

diabetes e doenças cardiovasculares, como a hipometilação do gene PGC-1 $\alpha$  no músculo induzida pelo exercício (GRAZIOLI; DIMAURO; MERCATELLI; WANG *et al.*, 2017)..

Em relação ao exercício pré-natal, a prática paterna de exercício em roda de corrida semanas antes do acasalamento causou nos filhotes adultos um menor nível de metilação no hipocampo, aliado à melhora na memória espacial (MEGA; DE MEIRELES; PIAZZA; SPINDLER *et al.*, 2018; SPINDLER; SEGABINAZI; MEIRELES; PIAZZA *et al.*, 2019). Uma das hipóteses para esclarecer esse efeito é por meio das alterações epigenéticas ocorridas no esperma, como já demonstrado tanto em humanos quanto em modelo animal com a prática de exercício físico (DENHAM; O'BRIEN; HARVEY; CHARCHAR, 2015). O exercício materno também causa alterações epigenéticas na prole já adulta, prevenindo a hipermetilação do gene responsável pela transcrição de PGC-1 $\alpha$  induzido por dieta HF materna (JORNAYVAZ; SHULMAN, 2010).

O consumo de polifenóis também causa alterações epigenéticas, trazendo melhora na prevenção e tratamento de doenças em modelos *in vitro* e *in vivo* (ARORA; SHARMA; TOLLEFSBOL, 2019; BAG; BAG, 2018), ocorrendo pela acetilação de histonas, metilação do DNA e também inibição da família de enzimas DNA metil transferases (DNMTs) (LI, 2018). Em modelo de diabetes gestacional, a suplementação materna com galato de epigallocatequina impediu a hipermetilação global do DNA por meio do bloqueio da atividade e expressão das enzimas DNMT 3a e 3b no tubo neural dos embriões com 10 dias (ZHONG; XU; REECE; YANG, 2016). O consumo de chá verde durante a gestação também foi capaz de atenuar o

dano ao fígado induzido por dieta hipoprotéica materna e HF na prole, com alterações na DNMT1 e outros marcadores (KATAOKA; NORIKURA; SATO, 2018).

Também foram encontradas diferenças na resposta da prole aos dois protocolos de natação utilizados. PARK; KIM; EO; LEE *et al.* (2013) observaram diferentes respostas no cérebro da prole em relação a diferentes durações de exercício materno: quando realizada corrida em esteira por 20 min/dia, houve diminuição na atividade da STEM; quando realizada por 30 min/dia não houve efeito e por 40/min, aumento na atividade. Fica clara a necessidade de maiores estudos para definir o melhor tipo de exercício e duração para trazer benefícios para mãe e prole. Enquanto o exercício sem sobrecarga trouxe benefícios à prole e também proteção contra danos causados pela dieta HF, a sobrecarga causou aumento do peso corporal quando aliada a dieta HF na prole, e também não causou proteção aos níveis aumentados de glicose pela dieta, efeito encontrado sem a sobrecarga.

A suplementação com naringenina trouxe atraso no ganho de peso induzido por superalimentação durante a lactação, reduziu os níveis de glicose no soro e preveniu a redução na atividade da enzima TrxR no cerebelo. A suplementação materna com 50 mg/dia parece ser benéfica nos parâmetros avaliados, entretanto é necessária cautela na administração de polifenóis durante a gestação, visto a série de trabalhos realizados por Zielinsky e colaboradores (ZIELINSKY; BUSATO, 2013; ZIELINSKY; PICCOLI; MANICA; NICOLOSO *et al.*, 2010; ZIELINSKY; PICCOLI; MANICA; NICOLOSO *et al.*, 2012) demonstrando, em humanos, que o alto consumo de polifenóis ao final da gestação causa a constrição do canal arterial coronário fetal.

Apesar da maior atenção recebida ultimamente, a área em DOHaD ainda é extremamente recente. Grande parte dos trabalhos são realizados em modelo animal e os realizados em humanos são muitas vezes inconclusivos ou com resultados contrastantes, havendo dificuldade em isolar o efeito real com tantas variáveis existentes na vida humana. Estudos mais aprofundados são necessários para avaliar os mecanismos exatos dos efeitos de intervenções pré- e pós-natais, a fim de obter um impacto positivo na saúde na próxima geração sem trazer efeitos colaterais.

## **V. CONCLUSÃO**

A partir dos resultados encontrados é possível afirmar que intervenções benéficas no estilo de vida realizadas no período pré-natal podem trazer melhora contra modelo de obesidade no período pós-natal. A prática de exercício físico gestacional trouxe melhora importante na redução dos níveis de glicose plasmáticos ao desmame e também em resposta a dieta rica em gordura na vida adulta. Os benefícios também se aplicaram ao cérebro, onde além de prevenir o aumento de espécies reativas induzido pela dieta, trouxe aumento na capacidade antioxidante hipocampal.

Em modelo de superalimentação na lactação, a prática de exercício materno e a suplementação com naringenina atrasaram o aumento no ganho de peso, no caso do exercício, por alterações no comportamento materno, entretanto sem causar efeito preventivo contra o aumento no percentual de gordura e no peso final dos animais. No encéfalo as alterações foram dependentes da estrutura, havendo um aumento importante na capacidade antioxidante do hipocampo. Também é

importante destacar a anulação dos efeitos quando são aliadas a suplementação com naringenina e a prática de exercício materno, reforçando dados da literatura de que antioxidantes bloqueiam a adaptação induzida pela prática de exercício físico.

## VI. PERSPECTIVAS

Avaliar, na prole superalimentada no período pós-natal, o efeito do exercício físico materno sobre os seguintes parâmetros:

Avaliar, no plasma da prole:

1. níveis de insulina,
2. níveis de corticosterona, e
3. níveis de leptina e adiponectina.

Avaliar, no hipocampo:

1. atividade e imunoconteúdo das histonas desacetilases 3 e 11,
2. massa e potencial de membrana mitocondrial, e
3. expressão gênica de PGC1 $\alpha$ , MFN 1 e 2 e DRP.

Avaliar, no tecido adiposo mesentérico e retroperitoneal:

1. atividade e imunoconteúdo das histonas desacetilases 3 e 11,
2. níveis de espécies reativas,
3. massa e potencial de membrana mitocondrial, e
4. expressão gênica de TNF, leptina, adiponectina e IL6.

## VII. Referências

- ACHARD, V.; SANCHEZ, C.; TASSISTRO, V.; VERDIER, M. *et al.* Immediate Postnatal Overfeeding in Rats Programs Aortic Wall Structure Alterations and Metalloproteinases Dysregulation in Adulthood. **Am J Hypertens**, Nov 6 2015.
- ACOG. ACOG committee opinion. Exercise during pregnancy and the postpartum period. Number 267, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Int J Gynaecol Obstet**, 77, n. 1, p. 79-81, Apr 2002.
- ACOG. ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. **Obstet Gynecol**, 126, n. 6, p. e135-142, Dec 2015a.
- ACOG. Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. **Obstet Gynecol**, 126, n. 6, p. e135-142, Dec 2015b.
- AKHAVAN, M. M.; EMAMI-ABARGHOIE, M.; SAFARI, M.; SADIGHI-MOGHADDAM, B. *et al.* Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups. **Neuroscience**, 151, n. 4, p. 1173-1183, Feb 19 2008.
- AKHAVAN, M. M.; FOROUTAN, T.; SAFARI, M.; SADIGHI-MOGHADDAM, B. *et al.* Prenatal exposure to maternal voluntary exercise during pregnancy provides protection against mild chronic postnatal hypoxia in rat offspring. **Pak J Pharm Sci**, 25, n. 1, p. 233-238, Jan 2012.
- ALCOLEA, M. P.; COLOM, B.; LLADO, I.; GIANOTTI, M. *et al.* Mitochondrial transcription factor A (TFAM) is increased in rat embryo during placentation and associated with mitochondrial differentiation. **Cell Physiol Biochem**, 17, n. 1-2, p. 79-88, 2006.
- ALKADHI, K. A. Exercise as a Positive Modulator of Brain Function. **Mol Neurobiol**, 55, n. 4, p. 3112-3130, Apr 2018.
- ALVAREZ-BUENO, C.; CAVERO-REDONDO, I.; SANCHEZ-LOPEZ, M.; GARRIDO-MIGUEL, M. *et al.* Pregnancy leisure physical activity and children's neurodevelopment: a narrative review. **BJOG**, 125, n. 10, p. 1235-1242, Sep 2018.
- AMATI, F.; HASSOUNAH, S.; SWAKA, A. The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. **Nutrients**, 11, n. 5, May 17 2019.
- AMRI, Z.; GHORBEL, A.; TURKI, M.; AKROUT, F. M. *et al.* Effect of pomegranate extracts on brain antioxidant markers and cholinesterase activity in high fat-high fructose diet induced obesity in rat model. **BMC Complement Altern Med**, 17, n. 1, p. 339, Jun 27 2017.
- ANDRICH, D. E.; MELBOUCI, L.; OU, Y.; LEDUC-GAUDET, J. P. *et al.* Altered Feeding Behaviors and Adiposity Precede Observable Weight Gain in Young Rats Submitted to a Short-Term High-Fat Diet. **J Nutr Metab**, 2018, p. 1498150, 2018.

- ANNADURAI, T.; MURALIDHARAN, A. R.; JOSEPH, T.; HSU, M. J. *et al.* Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. **J Physiol Biochem**, 68, n. 3, p. 307-318, Sep 2012.
- ARORA, I.; SHARMA, M.; TOLLEFSBOL, T. O. Combinatorial Epigenetics Impact of Polyphenols and Phytochemicals in Cancer Prevention and Therapy. **Int J Mol Sci**, 20, n. 18, Sep 14 2019.
- AUGUST, P. M.; MAURMANN, R. M.; SACCOMORI, A. B.; SCORTEGAGNA, M. C. *et al.* Effect of maternal antioxidant supplementation and/or exercise practice during pregnancy on postnatal overnutrition induced by litter size reduction: Brain redox homeostasis at weaning. **Int J Dev Neurosci**, 71, p. 146-155, Dec 2018.
- AURELI, M.; GRASSI, S.; PRIONI, S.; SONNINO, S. *et al.* Lipid membrane domains in the brain. **Biochim Biophys Acta**, 1851, n. 8, p. 1006-1016, Aug 2015.
- BAG, A.; BAG, N. Tea Polyphenols and Prevention of Epigenetic Aberrations in Cancer. **J Nat Sci Biol Med**, 9, n. 1, p. 2-5, Jan-Jun 2018.
- BAHLS, M.; SHELDON, R. D.; TAHERIPOUR, P.; CLIFFORD, K. A. *et al.* Mother's exercise during pregnancy programmes vasomotor function in adult offspring. **Exp Physiol**, 99, n. 1, p. 205-219, Jan 2014.
- BALE, T. L. Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. **Nat Rev Neurosci**, 16, n. 6, p. 332-344, Jun 2015.
- BALE, T. L.; BARAM, T. Z.; BROWN, A. S.; GOLDSTEIN, J. M. *et al.* Early life programming and neurodevelopmental disorders. **Biol Psychiatry**, 68, n. 4, p. 314-319, Aug 15 2010.
- BARAKAT, R.; PELAEZ, M.; CORDERO, Y.; PERALES, M. *et al.* Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. **Am J Obstet Gynecol**, 214, n. 5, p. 649 e641-648, May 2016.
- BARKER, D. J. The fetal and infant origins of adult disease. **BMJ**, 301, n. 6761, p. 1111, Nov 17 1990.
- BARKER, D. J.; HALES, C. N.; FALL, C. H.; OSMOND, C. *et al.* Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia**, 36, n. 1, p. 62-67, Jan 1993.
- BARKER, D. J.; WINTER, P. D.; OSMOND, C.; MARGETTS, B. *et al.* Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **Lancet**, 2, n. 8663, p. 577-580, Sep 9 1989.
- BARTON, M. Childhood obesity: a life-long health risk. **Acta Pharmacol Sin**, 33, n. 2, p. 189-193, Feb 2012.
- BAUDRAND, R.; VAIDYA, A. Cortisol dysregulation in obesity-related metabolic disorders. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, 22, n. 3, p. 143-149, Jun 2015.

BECKMAN, J. S.; KOPPENOL, W. H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. **Am J Physiol**, 271, n. 5 Pt 1, p. C1424-1437, Nov 1996.

BENKHALIFA, M.; FERREIRA, Y. J.; CHAHINE, H.; LOUANJLI, N. *et al.* Mitochondria: participation to infertility as source of energy and cause of senescence. **Int J Biochem Cell Biol**, 55, p. 60-64, Oct 2014.

BIRO, F. M.; WIEN, M. Childhood obesity and adult morbidities. **Am J Clin Nutr**, 91, n. 5, p. 1499S-1505S, May 2010.

BLACK, R. E.; VICTORA, C. G.; WALKER, S. P.; BHUTTA, Z. A. *et al.* Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. **Lancet**, 382, n. 9890, p. 427-451, Aug 3 2013.

BOITARD, C.; ETCHAMENDY, N.; SAUVANT, J.; AUBERT, A. *et al.* Juvenile, but not adult exposure to high-fat diet impairs relational memory and hippocampal neurogenesis in mice. **Hippocampus**, 22, n. 11, p. 2095-2100, Nov 2012.

BOULLU-CIOCCA, S.; DUTOUR, A.; GUILLAUME, V.; ACHARD, V. *et al.* Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. **Diabetes**, 54, n. 1, p. 197-203, Jan 2005.

BOURET, S. G. Role of early hormonal and nutritional experiences in shaping feeding behavior and hypothalamic development. **J Nutr**, 140, n. 3, p. 653-657, Mar 2010.

BRAWERMAN, G. M.; KERELIUK, S. M.; BRAR, N.; COLE, L. K. *et al.* Maternal resveratrol administration protects against gestational diabetes-induced glucose intolerance and islet dysfunction in the rat offspring. **J Physiol**, 597, n. 16, p. 4175-4192, Aug 2019.

BRIGELIUS-FLOHE, R.; MAIORINO, M. Glutathione peroxidases. **Biochim Biophys Acta**, 1830, n. 5, p. 3289-3303, May 2013.

BUETTNER, G. R. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. **Arch Biochem Biophys**, 300, n. 2, p. 535-543, Feb 1 1993.

BUSTAMANTE, C.; HENRIQUEZ, R.; MEDINA, F.; REINOSO, C. *et al.* Maternal exercise during pregnancy ameliorates the postnatal neuronal impairments induced by prenatal restraint stress in mice. **Int J Dev Neurosci**, 31, n. 4, p. 267-273, Jun 2013.

CADENAS, E.; DAVIES, K. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. **Free Radic Biol Med**, 29, n. 3-4, p. 222-230, Aug 2000.

CANELLA, D. S.; LEVY, R. B.; MARTINS, A. P.; CLARO, R. M. *et al.* Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). **PLoS One**, 9, n. 3, p. e92752, 2014.

CAPRIGLIONI CANCIAN, C. R.; LEITE, N. C.; MONTES, E. G.; FISHER, S. V. *et al.* Histological and Metabolic State of Dams Suckling Small Litter or MSG-Treated Pups. **ScientificWorldJournal**, 2016, p. 1678541, 2016.

CARTER, L. G.; LEWIS, K. N.; WILKERSON, D. C.; TOBIA, C. M. *et al.* Perinatal exercise improves glucose homeostasis in adult offspring. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 303, n. 8, p. E1061-1068, Oct 15 2012.

CARTER, L. G.; QI, N. R.; DE CABO, R.; PEARSON, K. J. Maternal exercise improves insulin sensitivity in mature rat offspring. **Med Sci Sports Exerc**, 45, n. 5, p. 832-840, May 2013.

CASUSO, R. A.; MARTINEZ-AMAT, A.; HITA-CONTRERAS, F.; CAMILETTI-MOIRON, D. *et al.* Quercetin supplementation does not enhance cerebellar mitochondrial biogenesis and oxidative status in exercised rats. **Nutr Res**, 35, n. 7, p. 585-591, Jul 2015.

CASUSO, R. A.; MARTINEZ-LOPEZ, E. J.; HITA-CONTRERAS, F.; CAMILETTI-MOIRON, D. *et al.* The combination of oral quercetin supplementation and exercise prevents brain mitochondrial biogenesis. **Genes Nutr**, 9, n. 5, p. 420, Sep 2014.

CASUSO, R. A.; MARTINEZ-LOPEZ, E. J.; NORDSBORG, N. B.; HITA-CONTRERAS, F. *et al.* Oral quercetin supplementation hampers skeletal muscle adaptations in response to exercise training. **Scand J Med Sci Sports**, Oct 14 2013.

CHAHOU, I.; PAUMGARTTEN, F. J. Influence of litter size on the postnatal growth of rat pups: is there a rationale for litter-size standardization in toxicity studies? **Environ Res**, 109, n. 8, p. 1021-1027, Nov 2009.

CHEN, H.; SIMAR, D.; LAMBERT, K.; MERCIER, J. *et al.* Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. **Endocrinology**, 149, n. 11, p. 5348-5356, Nov 2008.

CHENG, Z.; SCHMELZ, E. M.; LIU, D.; HULVER, M. W. Targeting mitochondrial alterations to prevent type 2 diabetes--evidence from studies of dietary redox-active compounds. **Mol Nutr Food Res**, 58, n. 8, p. 1739-1749, Aug 2014.

CHUGANI, H. T. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. **Prev Med**, 27, n. 2, p. 184-188, Mar-Apr 1998.

CLAPP, J. F., 3rd. Morphometric and neurodevelopmental outcome at age five years of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. **J Pediatr**, 129, n. 6, p. 856-863, Dec 1996.

CLAPP, J. F., 3rd; LITTLE, K. D. Effect of recreational exercise on pregnancy weight gain and subcutaneous fat deposition. **Med Sci Sports Exerc**, 27, n. 2, p. 170-177, Feb 1995.

CLAPP, J. F., 3rd; LOPEZ, B.; HARCAR-SEVCIK, R. Neonatal behavioral profile of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, 180, n. 1 Pt 1, p. 91-94, Jan 1999.

CLAPP, J. F., 3rd; SIMONIAN, S.; LOPEZ, B.; APPLEBY-WINEBERG, S. *et al.* The one-year morphometric and neurodevelopmental outcome of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, 178, n. 3, p. 594-599, Mar 1998.

COLLABORATION, N. R. F. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. **Lancet**, 390, n. 10113, p. 2627-2642, Dec 16 2017.

CONCEICAO, E. P.; MOURA, E. G.; CARVALHO, J. C.; OLIVEIRA, E. *et al.* Early redox imbalance is associated with liver dysfunction at weaning in overfed rats. **J Physiol**, 593, n. 21, p. 4799-4811, Nov 1 2015.

CONCEIÇÃO, E. P. S.; KAEZER, A. R.; PEIXOTO-SILVA, N.; FELZENSZWALB, I. *et al.* Effects of *Ilex paraguariensis* (yerba mate) on the hypothalamic signalling of insulin and leptin and liver dysfunction in adult rats overfed during lactation. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, 8, n. 01, p. 123-132, Feb 2016.

CORY, H.; PASSARELLI, S.; SZETO, J.; TAMEZ, M. *et al.* The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. **Front Nutr**, 5, p. 87, 2018.

CRUNKHORN, S.; DEARIE, F.; MANTZOROS, C.; GAMI, H. *et al.* Peroxisome proliferator activator receptor gamma coactivator-1 expression is reduced in obesity: potential pathogenic role of saturated fatty acids and p38 mitogen-activated protein kinase activation. **J Biol Chem**, 282, n. 21, p. 15439-15450, May 25 2007.

CURRIE, L. M.; WOOLCOTT, C. G.; FELL, D. B.; ARMSON, B. A. *et al.* The association between physical activity and maternal and neonatal outcomes: a prospective cohort. **Matern Child Health J**, 18, n. 8, p. 1823-1830, Oct 2014.

DAHLY, D. L.; LI, X.; SMITH, H. A.; KHASHAN, A. S. *et al.* Associations between maternal lifestyle factors and neonatal body composition in the Screening for Pregnancy Endpoints (Cork) cohort study. **Int J Epidemiol**, 47, n. 1, p. 131-145, Feb 1 2018.

DAN DUNN, J.; ALVAREZ, L. A.; ZHANG, X.; SOLDATI, T. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis. **Redox Biol**, 6, p. 472-485, Dec 2015.

DAS, U. N. Nutritional factors in the prevention and management of coronary artery disease and heart failure. **Nutrition**, 31, n. 2, p. 283-291, Feb 2015.

DAYI, A.; AGILKAYA, S.; OZBAL, S.; CETIN, F. *et al.* Maternal aerobic exercise during pregnancy can increase spatial learning by affecting leptin expression on offspring's early and late period in life depending on gender. **ScientificWorldJournal**, 2012, p. 429803, 2012.

DE LUCA, S. N.; ZIKO, I.; DHUNA, K.; SOMINSKY, L. *et al.* Neonatal overfeeding by small-litter rearing sensitises hippocampal microglial responses to immune challenge: Reversal with neonatal repeated injections of saline or minocycline. **J Neuroendocrinol**, 29, n. 11, Nov 2017.

- DE LUCA, S. N.; ZIKO, I.; SOMINSKY, L.; NGUYEN, J. C. *et al.* Early life overfeeding impairs spatial memory performance by reducing microglial sensitivity to learning. **J Neuroinflammation**, 13, n. 1, p. 112, May 18 2016.
- DE TULLIO, M. C.; ASARD, H. Molecules tell stories: Reactive Oxygen, Nitrogen, Carbonyl and Sulfur Species take center stage. **Plant Physiol Biochem**, 59, p. 1-2, Oct 2012.
- DELLA VEDOVA, M. C.; MUNOZ, M. D.; SANTILLAN, L. D.; PLATEO-PIGNATARI, M. G. *et al.* A Mouse Model of Diet-Induced Obesity Resembling Most Features of Human Metabolic Syndrome. **Nutr Metab Insights**, 9, p. 93-102, 2016.
- DENHAM, J.; O'BRIEN, B. J.; HARVEY, J. T.; CHARCHAR, F. J. Genome-wide sperm DNA methylation changes after 3 months of exercise training in humans. **Epigenomics**, 7, n. 5, p. 717-731, Aug 2015.
- DI MASCIO, D.; MAGRO-MALOSSO, E. R.; SACCONI, G.; MARHEFKA, G. D. *et al.* Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Obstet Gynecol**, 215, n. 5, p. 561-571, Nov 2016.
- DIENEL, G. A. Brain Glucose Metabolism: Integration of Energetics with Function. **Physiol Rev**, 99, n. 1, p. 949-1045, Jan 1 2019.
- DISTLER, M. G.; PALMER, A. A. Role of Glyoxalase 1 (Glo1) and methylglyoxal (MG) in behavior: recent advances and mechanistic insights. **Front Genet**, 3, p. 250, 2012.
- DORSAM, A. F.; PREISSEL, H.; MICALI, N.; LORCHER, S. B. *et al.* The Impact of Maternal Eating Disorders on Dietary Intake and Eating Patterns during Pregnancy: A Systematic Review. **Nutrients**, 11, n. 4, Apr 13 2019.
- DU, Q.; HOSODA, H.; UMEKAWA, T.; KINOCHI, T. *et al.* Postnatal weight gain induced by overfeeding pups and maternal high-fat diet during the lactation period modulates glucose metabolism and the production of pancreatic and gastrointestinal peptides. **Peptides**, 70, p. 23-31, Aug 2015.
- ELIAS, S. G.; VAN NOORD, P. A. H.; PEETERS, P. H. M.; TONKELAAR, I. D. *et al.* Caloric restriction reduces age at menopause: the effect of the 1944-1945 Dutch famine. **Menopause**, 25, n. 11, p. 1232-1237, Nov 2018.
- ENES-MARQUES, S.; GIUSTI-PAIVA, A. Litter size reduction accentuates maternal care and alters behavioral and physiological phenotypes in rat adult offspring. **J Physiol Sci**, 68, n. 6, p. 789-798, Nov 2018.
- ERIKSSON, J. G.; FORSEN, T.; TUOMILEHTO, J.; JADDOE, V. W. *et al.* Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. **Diabetologia**, 45, n. 3, p. 342-348, Mar 2002.
- FARR, O. M.; LI, C. R.; MANTZOROS, C. S. Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. **Metabolism**, 65, n. 5, p. 699-713, May 2016.

FERNANDEZ-TWINN, D. S.; OZANNE, S. E. Early life nutrition and metabolic programming. **Ann N Y Acad Sci**, 1212, p. 78-96, Nov 2010.

FERRARI, N.; BAE-GARTZ, I.; BAUER, C.; JANOSCHEK, R. *et al.* Exercise during pregnancy and its impact on mothers and offspring in humans and mice. **J Dev Orig Health Dis**, 9, n. 1, p. 63-76, Feb 2018.

FERREIRA, J. G. P.; DUARTE, J. C. G.; DINIZ, G. B.; BITTENCOURT, J. C. Litter size determines the number of melanin-concentrating hormone neurons in the medial preoptic area of Sprague Dawley lactating dams. **Physiol Behav**, 181, p. 75-79, Nov 1 2017.

FINN-SELL, S. L.; COTTRELL, E. C.; GREENWOOD, S. L.; DILWORTH, M. R. *et al.* Pomegranate Juice Supplementation Alters Utero-Placental Vascular Function and Fetal Growth in the eNOS(-/-) Mouse Model of Fetal Growth Restriction. **Front Physiol**, 9, p. 1145, 2018.

FORMAN, H. J.; URSINI, F.; MAIORINO, M. An overview of mechanisms of redox signaling. **J Mol Cell Cardiol**, 73, p. 2-9, Aug 2014.

FRANKLIN, T. B.; MANSUY, I. M. Epigenetic inheritance in mammals: evidence for the impact of adverse environmental effects. **Neurobiol Dis**, 39, n. 1, p. 61-65, Jul 2010.

FRUHBECK, G.; CATALAN, V.; RODRIGUEZ, A.; RAMIREZ, B. *et al.* Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. **Sci Rep**, 7, n. 1, p. 6619, Jul 26 2017.

GALI RAMAMOORTHY, T.; BEGUM, G.; HARNO, E.; WHITE, A. Developmental programming of hypothalamic neuronal circuits: impact on energy balance control. **Front Neurosci**, 9, p. 126, 2015.

GARNAES, K. K.; MORKVED, S.; SALVESEN, O.; MOHOLDT, T. Exercise Training and Weight Gain in Obese Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial (ETIP Trial). **PLoS Med**, 13, n. 7, p. e1002079, Jul 2016.

GERLACH, M.; BEN-SHACHAR, D.; RIEDERER, P.; YODIM, M. B. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? **J Neurochem**, 63, n. 3, p. 793-807, Sep 1994.

GOMES DA SILVA, S.; DE ALMEIDA, A. A.; FERNANDES, J.; LOPIM, G. M. *et al.* Maternal Exercise during Pregnancy Increases BDNF Levels and Cell Numbers in the Hippocampal Formation but Not in the Cerebral Cortex of Adult Rat Offspring. **PLoS One**, 11, n. 1, p. e0147200, 2016.

GOMEZ-CABRERA, M. C.; DOMENECH, E.; VINA, J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. **Free Radic Biol Med**, 44, n. 2, p. 126-131, Jan 15 2008.

GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annu Rev Med**, 49, p. 235-261, 1998.

GOYAL, M. S.; HAWRYLYCZ, M.; MILLER, J. A.; SNYDER, A. Z. *et al.* Aerobic glycolysis in the human brain is associated with development and neotenus gene expression. **Cell Metab**, 19, n. 1, p. 49-57, Jan 7 2014.

GRAZIOLI, E.; DIMAURO, I.; MERCATELLI, N.; WANG, G. *et al.* Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. **BMC Genomics**, 18, n. Suppl 8, p. 802, Nov 14 2017.

GRUNDY, S. M. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. **Eur J Clin Invest**, 45, n. 11, p. 1209-1217, Nov 2015.

GUTOWSKI, M.; KOWALCZYK, S. A study of free radical chemistry: their role and pathophysiological significance. **Acta Biochim Pol**, 60, n. 1, p. 1-16, 2013.

GUTTERIDGE, J. M.; HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. **Ann N Y Acad Sci**, 899, p. 136-147, 2000.

HABBOU, A.; GUENANCIA, C.; LORIN, J.; RIGAL, E. *et al.* Postnatal overfeeding causes early shifts in gene expression in the heart and long-term alterations in cardiometabolic and oxidative parameters. **PLoS One**, 8, n. 2, p. e56981, 2013.

HABBOU, A.; LI, N.; ROCHETTE, L.; VERGELY, C. Postnatal overfeeding in rodents by litter size reduction induces major short- and long-term pathophysiological consequences. **J Nutr**, 143, n. 5, p. 553-562, May 2013.

HAGBERG, H.; MALLARD, C.; ROUSSET, C. I.; THORNTON, C. Mitochondria: hub of injury responses in the developing brain. **Lancet Neurol**, 13, n. 2, p. 217-232, Feb 2014.

HAJILUIAN, G.; ABBASALIZAD FARHANGI, M.; NAMENI, G.; SHAHABI, P. *et al.* Oxidative stress-induced cognitive impairment in obesity can be reversed by vitamin D administration in rats. **Nutr Neurosci**, 21, n. 10, p. 744-752, Dec 2018.

HALES, C. N.; BARKER, D. J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, 35, n. 7, p. 595-601, Jul 1992.

HALLIWELL, B. Vitamin C: poison, prophylactic or panacea? **Trends Biochem Sci**, 24, n. 7, p. 255-259, Jul 1999.

HALLIWELL, B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. **Drugs Aging**, 18, n. 9, p. 685-716, 2001.

HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? **J Neurochem**, 97, n. 6, p. 1634-1658, Jun 2006a.

HALLIWELL, B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. **Plant Physiol**, 141, n. 2, p. 312-322, Jun 2006b.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants - quo vadis? **Trends Pharmacol Sci**, 32, n. 3, p. 125-130, Mar 2011.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**. Fourth ed. USA: Oxford University Press, 2007. 851 p. 978-0-19-856868-1.

HANSCHMANN, E. M.; GODOY, J. R.; BERNDT, C.; HUDEMANN, C. *et al.* Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins--molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling. **Antioxid Redox Signal**, 19, n. 13, p. 1539-1605, Nov 1 2013.

HANSON, M. A. Background to the Cape Town Manifesto: harnessing the power of the normal. **J Dev Orig Health Dis**, 7, n. 5, p. 498-500, Oct 2016.

HARIRI, N.; THIBAUT, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutr Res Rev**, 23, n. 2, p. 270-299, Dec 2010.

HARVEY, A.; GIBSON, T.; LONERGAN, T.; BRENNER, C. Dynamic regulation of mitochondrial function in preimplantation embryos and embryonic stem cells. **Mitochondrion**, 11, n. 5, p. 829-838, Sep 2011.

HERRING, A.; DONATH, A.; YARMOLENKO, M.; USLAR, E. *et al.* Exercise during pregnancy mitigates Alzheimer-like pathology in mouse offspring. **FASEB J**, 26, n. 1, p. 117-128, Jan 2012.

HO, Y. S.; MAGNENAT, J. L.; BRONSON, R. T.; CAO, J. *et al.* Mice deficient in cellular glutathione peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxia. **J Biol Chem**, 272, n. 26, p. 16644-16651, Jun 27 1997.

HUANG, L.; FAN, L.; DING, P.; HE, Y. H. *et al.* Maternal exercise during pregnancy reduces the risk of preterm birth through the mediating role of placenta. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 32, n. 1, p. 109-116, Jan 2019.

IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. 2010.

JAMES, P. T.; RIGBY, N.; LEACH, R.; INTERNATIONAL OBESITY TASK, F. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, 11, n. 1, p. 3-8, Feb 2004.

JANSSEN, A. B.; KERTES, D. A.; MCNAMARA, G. I.; BRAITHWAITE, E. C. *et al.* A Role for the Placenta in Programming Maternal Mood and Childhood Behavioural Disorders. **J Neuroendocrinol**, 28, n. 8, Aug 2016.

JHENG, H. F.; HUANG, S. H.; KUO, H. M.; HUGHES, M. W. *et al.* Molecular insight and pharmacological approaches targeting mitochondrial dynamics in skeletal muscle during obesity. **Ann N Y Acad Sci**, 1350, p. 82-94, Sep 2015.

JI, L.; JIANG, P.; LU, B.; SHENG, Y. *et al.* Chlorogenic acid, a dietary polyphenol, protects acetaminophen-induced liver injury and its mechanism. **J Nutr Biochem**, 24, n. 11, p. 1911-1919, Nov 2013.

JOHN, R. M. Prenatal Adversity Modulates the Quality of Maternal Care Via the Exposed Offspring. **Bioessays**, 41, n. 6, p. e1900025, Jun 2019.

JONES, D. P. Disruption of mitochondrial redox circuitry in oxidative stress. **Chem Biol Interact**, 163, n. 1-2, p. 38-53, Oct 27 2006.

JONES, D. W.; MILLER, M. E.; WOFFORD, M. R.; ANDERSON, D. C., Jr. *et al.* The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. **Am J Hypertens**, 12, n. 12 Pt 1-2, p. 1175-1180, Dec 1999.

JORNAYVAZ, F. R.; SHULMAN, G. I. Regulation of mitochondrial biogenesis. **Essays Biochem**, 47, p. 69-84, 2010.

KARNIK, S.; KANEKAR, A. Childhood obesity: a global public health crisis. **Int J Prev Med**, 3, n. 1, p. 1-7, Jan 2012.

KATAOKA, S.; NORIKURA, T.; SATO, S. Maternal green tea polyphenol intake during lactation attenuates kidney injury in high-fat-diet-fed male offspring programmed by maternal protein restriction in rats. **J Nutr Biochem**, 56, p. 99-108, Jun 2018.

KAUR, J.; SODHI, R. K.; MADAN, J.; CHAHAL, S. K. *et al.* Forskolin convalesces memory in high fat diet-induced dementia in wistar rats-Plausible role of pregnane x receptors. **Pharmacol Rep**, 70, n. 1, p. 161-171, Feb 2018.

KENNEDY, G. C. The development with age of hypothalamic restraint upon the appetite of the rat. **J Endocrinol**, 16, n. 1, p. 9-17, Nov 1957.

KHACHO, M.; SLACK, R. S. Mitochondrial dynamics in the regulation of neurogenesis: From development to the adult brain. **Dev Dyn**, 247, n. 1, p. 47-53, Jan 2018.

KIM, H.; LEE, S. H.; KIM, S. S.; YOO, J. H. *et al.* The influence of maternal treadmill running during pregnancy on short-term memory and hippocampal cell survival in rat pups. **Int J Dev Neurosci**, 25, n. 4, p. 243-249, Jun 2007.

KIM, Y.; KEOGH, J. B.; CLIFTON, P. M. Polyphenols and Glycemic Control. **Nutrients**, 8, n. 1, Jan 5 2016.

KLEIN, C. P.; DOS SANTOS RODRIGUES, K.; HOZER, R. M.; DE SA COUTO-PEREIRA, N. *et al.* Swimming exercise before and during pregnancy: Promising preventive approach to impact offspring s health. **Int J Dev Neurosci**, 71, p. 83-93, Dec 2018.

KLEIN, C. P.; HOPPE, J. B.; SACCOMORI, A. B.; DOS SANTOS, B. G. *et al.* Physical Exercise During Pregnancy Prevents Cognitive Impairment Induced by Amyloid-beta in Adult Offspring Rats. **Mol Neurobiol**, 56, n. 3, p. 2022-2038, Mar 2019.

KLOP, B.; ELTE, J. W.; CABEZAS, M. C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. **Nutrients**, 5, n. 4, p. 1218-1240, Apr 2013.

KOTHARI, V.; LUO, Y.; TORNABENE, T.; O'NEILL, A. M. *et al.* High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, 1863, n. 2, p. 499-508, Feb 2017.

KUMAR, S.; KELLY, A. S. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. **Mayo Clin Proc**, 92, n. 2, p. 251-265, Feb 2017.

KUZAWA, C. W.; CHUGANI, H. T.; GROSSMAN, L. I.; LIPOVICH, L. *et al.* Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 111, n. 36, p. 13010-13015, Sep 9 2014.

LARSSON, N. G.; CLAYTON, D. A. Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders. **Annu Rev Genet**, 29, p. 151-178, 1995.

LI, S.; ZHANG, Y.; SUN, Y.; ZHANG, G. *et al.* Naringenin improves insulin sensitivity in gestational diabetes mellitus mice through AMPK. **Nutr Diabetes**, 9, n. 1, p. 28, Oct 7 2019.

LI, Y. Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. **Front Genet**, 9, p. 342, 2018.

LIMA, M. S.; PEREZ, G. S.; MORAIS, G. L.; SANTOS, L. S. *et al.* Effects of maternal high fat intake during pregnancy and lactation on total cholesterol and adipose tissue in neonatal rats. **Braz J Biol**, 78, n. 4, p. 615-618, Nov 2018.

LIU, D.; DIORIO, J.; TANNENBAUM, B.; CALDJI, C. *et al.* Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. **Science**, 277, n. 5332, p. 1659-1662, Sep 12 1997.

LIU, Y.; FU, X.; LAN, N.; LI, S. *et al.* Luteolin protects against high fat diet-induced cognitive deficits in obesity mice. **Behav Brain Res**, 267, p. 178-188, Jul 1 2014.

LOPATEGI, A.; LOPEZ-VICARIO, C.; ALCARAZ-QUILES, J.; GARCIA-ALONSO, V. *et al.* Role of bioactive lipid mediators in obese adipose tissue inflammation and endocrine dysfunction. **Mol Cell Endocrinol**, 419, p. 44-59, Jan 5 2016.

LU, J.; HOLMGREN, A. The thioredoxin antioxidant system. **Free Radic Biol Med**, 66, p. 75-87, Jan 2014.

LUNT, S. Y.; VANDER HEIDEN, M. G. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. **Annu Rev Cell Dev Biol**, 27, p. 441-464, 2011.

LUSHCHAK, V. I. Classification of oxidative stress based on its intensity. **EXCLI J**, 13, p. 922-937, 2014.

LV, J.; BHATIA, M.; WANG, X. Roles of Mitochondrial DNA in Energy Metabolism. **Adv Exp Med Biol**, 1038, p. 71-83, 2017.

LY, C.; YOCKELL-LELIEVRE, J.; FERRARO, Z. M.; ARNASON, J. T. *et al.* The effects of dietary polyphenols on reproductive health and early development. **Hum Reprod Update**, 21, n. 2, p. 228-248, Mar-Apr 2015.

M, M. A.; MILADI-GORJI, H.; EMAMI-ABARGHOIE, M.; SAFARI, M. *et al.* Maternal Voluntary Exercise during Pregnancy Enhances the Spatial Learning Acquisition but not the Retention of Memory in Rat

Pups via a TrkB-mediated Mechanism: The Role of Hippocampal BDNF Expression. **Iran J Basic Med Sci**, 16, n. 9, p. 955-961, Sep 2013.

MACHLIN, L. J.; BENDICH, A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. **FASEB J**, 1, n. 6, p. 441-445, Dec 1987.

MACIEJCZYK, M.; ZEBROWSKA, E.; ZALEWSKA, A.; CHABOWSKI, A. Redox Balance, Antioxidant Defense, and Oxidative Damage in the Hypothalamus and Cerebral Cortex of Rats with High Fat Diet-Induced Insulin Resistance. **Oxid Med Cell Longev**, 2018, p. 6940515, 2018.

MAGRO-MALOSSO, E. R.; SACCONI, G.; DI MASCIO, D.; DI TOMMASO, M. *et al.* Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 96, n. 3, p. 263-273, Mar 2017.

MAILLOUX, R. J. Teaching the fundamentals of electron transfer reactions in mitochondria and the production and detection of reactive oxygen species. **Redox Biol**, 4, p. 381-398, 2015.

MARCELINO, T. B.; DE LEMOS RODRIGUES, P. I.; MIGUEL, P. M.; NETTO, C. A. *et al.* Effect of maternal exercise on biochemical parameters in rats submitted to neonatal hypoxia-ischemia. **Brain Res**, 1622, p. 91-101, Oct 5 2015.

MARCELINO, T. B.; LONGONI, A.; KUDO, K. Y.; STONE, V. *et al.* Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in the brain of young Wistar rats. **Neuroscience**, 246, p. 28-39, Aug 29 2013.

MARSEGLIA, L.; MANTI, S.; D'ANGELO, G.; NICOTERA, A. *et al.* Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. **Int J Mol Sci**, 16, n. 1, p. 378-400, 2015.

MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. **Obes Res Clin Pract**, 7, n. 5, p. e330-341, Sep-Oct 2013.

MATTÉ, C. K., Caroline Peres ; August, Pauline Maciel; Hoppe, Juliana Bender. A essência do estado redox celular: implicação para qualidade do sêmen. *In*: MENEGASSI, S. R. O. B., JÚLIO OTAVIO JARDIM (Ed.). **Aspectos Reprodutivos do Touros: Teoria e Prática**: Agrolivros, 2015. p. 141-164.

MAY, J. M. How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction? **Free Radic Biol Med**, 28, n. 9, p. 1421-1429, May 1 2000.

MCCORD, J. M. The evolution of free radicals and oxidative stress. **Am J Med**, 108, n. 8, p. 652-659, Jun 1 2000.

MCCORD, J. M.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). **J Biol Chem**, 244, n. 22, p. 6049-6055, Nov 25 1969.

MCGAVOCK, J. M.; ANDERSON, T. J.; LEWANCZUK, R. Z. Sedentary lifestyle and antecedents of cardiovascular disease in young adults. **Am J Hypertens**, 19, n. 7, p. 701-707, Jul 2006.

MCGUIRE, S. F. Understanding the Implications of Birth Weight. **Nurs Womens Health**, 21, n. 1, p. 45-49, Feb - Mar 2017.

MEGA, F.; DE MEIRELES, A. L. F.; PIAZZA, F. V.; SPINDLER, C. *et al.* Paternal physical exercise demethylates the hippocampal DNA of male pups without modifying the cognitive and physical development. **Behav Brain Res**, 348, p. 1-8, Aug 1 2018.

MEI, Y.; THOMPSON, M. D.; COHEN, R. A.; TONG, X. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases. **Biochim Biophys Acta**, 1852, n. 2, p. 243-251, Feb 2015.

MELKONIAN, E. A.; SCHURY, M. P. Biochemistry, Anaerobic Glycolysis. *In: StatPearls*. Treasure Island (FL), 2020.

MERGENTHALER, P.; LINDAUER, U.; DIENEL, G. A.; MEISEL, A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. **Trends Neurosci**, 36, n. 10, p. 587-597, Oct 2013.

MONDA, V.; LA MARRA, M.; PERRELLA, R.; CAVIGLIA, G. *et al.* Obesity and brain illness: from cognitive and psychological evidences to obesity paradox. **Diabetes Metab Syndr Obes**, 10, p. 473-479, 2017.

MORRISON, C. D.; PISTELL, P. J.; INGRAM, D. K.; JOHNSON, W. D. *et al.* High fat diet increases hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in aged mice: implications for decreased Nrf2 signaling. **J Neurochem**, 114, n. 6, p. 1581-1589, Sep 2010.

MOZES, S.; SEFCIKOVA, Z.; RACEK, L. Long-term effect of altered nutrition induced by litter size manipulation and cross-fostering in suckling male rats on development of obesity risk and health complications. **Eur J Nutr**, 53, n. 5, p. 1273-1280, Aug 2014.

MUDD, L. M.; PIVARNIK, J.; HOLZMAN, C. B.; PANETH, N. *et al.* Leisure-time physical activity in pregnancy and the birth weight distribution: where is the effect? **J Phys Act Health**, 9, n. 8, p. 1168-1177, Nov 2012.

MULVIHILL, E. E.; ALLISTER, E. M.; SUTHERLAND, B. G.; TELFORD, D. E. *et al.* Naringenin prevents dyslipidemia, apolipoprotein B overproduction, and hyperinsulinemia in LDL receptor-null mice with diet-induced insulin resistance. **Diabetes**, 58, n. 10, p. 2198-2210, Oct 2009.

MUNAWAR ABBAS; FARHAN SAEED; FAQIR MUHAMMAD ANJUM; MUHAMMAD AFZAAL *et al.* Natural polyphenols: An overview. **International Journal of Food Properties** 20, n. 8, p. 1689-1699, 2016.

MUSRATI, R. A.; KOLLAROVA, M.; MERNIK, N.; MIKULASOVA, D. Malate dehydrogenase: distribution, function and properties. **Gen Physiol Biophys**, 17, n. 3, p. 193-210, Sep 1998.

MUSSIG, K.; REMER, T.; MASER-GLUTH, C. Brief review: glucocorticoid excretion in obesity. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 121, n. 3-5, p. 589-593, Aug 2010.

MYLES, I. A. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. **Nutr J**, 13, p. 61, 2014.

NAKANDAKARI, S.; MUNOZ, V. R.; KUGA, G. K.; GASPAR, R. C. *et al.* Short-term high-fat diet modulates several inflammatory, ER stress, and apoptosis markers in the hippocampus of young mice. **Brain Behav Immun**, 79, p. 284-293, Jul 2019.

NEEL, J. V. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? **Am J Hum Genet**, 14, p. 353-362, Dec 1962.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6<sup>th</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 9781429234146 (North American ed.)  
1429234148 (North American ed.).

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B. *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, 384, n. 9945, p. 766-781, Aug 30 2014.

NINO CRUZ, G. I.; RAMIREZ VARELA, A.; DA SILVA, I. C. M.; HALLAL, P. C. *et al.* Physical activity during pregnancy and offspring neurodevelopment: A systematic review. **Paediatr Perinat Epidemiol**, 32, n. 4, p. 369-379, Jul 2018.

NORDBERG, J.; ARNER, E. S. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. **Free Radic Biol Med**, 31, n. 11, p. 1287-1312, Dec 1 2001.

NUNEZ ESTEVEZ, K. J.; RONDON-ORTIZ, A. N.; NGUYEN, J. Q. T.; KENTNER, A. C. Environmental influences on placental programming and offspring outcomes following maternal immune activation. **Brain Behav Immun**, 83, p. 44-55, Jan 2020.

O'NEILL, S.; O'DRISCOLL, L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. **Obes Rev**, 16, n. 1, p. 1-12, Jan 2015.

OKEN, E.; NING, Y.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; RADESKY, J. S. *et al.* Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. **Obstet Gynecol**, 108, n. 5, p. 1200-1207, Nov 2006.

ONYANGO, I. G.; LU, J.; RODOVA, M.; LEZI, E. *et al.* Regulation of neuron mitochondrial biogenesis and relevance to brain health. **Biochim Biophys Acta**, 1802, n. 1, p. 228-234, Jan 2010.

ORSO, R.; CREUTZBERG, K. C.; WEARICK-SILVA, L. E.; WENDT VIOLA, T. *et al.* How Early Life Stress Impact Maternal Care: A Systematic Review of Rodent Studies. **Front Behav Neurosci**, 13, p. 197, 2019.

PARK, J. W.; KIM, M. H.; EO, S. J.; LEE, E. H. *et al.* Maternal exercise during pregnancy affects mitochondrial enzymatic activity and biogenesis in offspring brain. **Int J Neurosci**, 123, n. 4, p. 253-264, Apr 2013.

PATEL, M. S.; SRINIVASAN, M. Metabolic programming in the immediate postnatal life. **Ann Nutr Metab**, 58 Suppl 2, p. 18-28, 2011.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sports**, 25 Suppl 3, p. 1-72, Dec 2015.

PELLERIN, L.; MAGISTRETTI, P. J. Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons. **Neuroscientist**, 10, n. 1, p. 53-62, Feb 2004.

PETERSON, J.; DWYER, J.; BEECHER, G.; BHAGWAT, S. *et al.* Flavanones in oranges, tangerines (mandarins), tangors, and tangelos: a compilation and review of the data from the analytical literature. **Journal of Food Composition and Analysis** 19, p. 66-73, 2006.

PIKO, L.; TAYLOR, K. D. Amounts of mitochondrial DNA and abundance of some mitochondrial gene transcripts in early mouse embryos. **Dev Biol**, 123, n. 2, p. 364-374, Oct 1987.

PLAGEMANN, A.; HARDER, T.; RAKE, A.; VOITS, M. *et al.* Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome x-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. **Brain Res**, 836, n. 1-2, p. 146-155, Jul 31 1999.

PLAGEMANN, A.; HARDER, T.; RAKE, A.; WAAS, T. *et al.* Observations on the orexigenic hypothalamic neuropeptide Y-system in neonatally overfed weanling rats. **J Neuroendocrinol**, 11, n. 7, p. 541-546, Jul 1999.

PLUMEL, M. I.; STIER, A.; THIERSE, D.; VAN DORSSELAER, A. *et al.* Litter size manipulation in laboratory mice: an example of how proteomic analysis can uncover new mechanisms underlying the cost of reproduction. **Front Zool**, 11, p. 41, 2014.

POPKIN, B. M.; ADAIR, L. S.; NG, S. W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutr Rev**, 70, n. 1, p. 3-21, Jan 2012.

PORTELLA, A. K.; SILVEIRA, P. P.; LAUREANO, D. P.; CARDOSO, S. *et al.* Litter size reduction alters insulin signaling in the ventral tegmental area and influences dopamine-related behaviors in adult rats. **Behav Brain Res**, 278, p. 66-73, Feb 1 2015.

QUICLET, C.; DUBOCHAUD, H.; BERTHON, P.; SANCHEZ, H. *et al.* Maternal exercise modifies body composition and energy substrates handling in male offspring fed a high-fat/high-sucrose diet. **J Physiol**, 595, n. 23, p. 7049-7062, Dec 1 2017.

QUICLET, C.; SITI, F.; DUBOCHAUD, H.; VIAL, G. *et al.* Short-term and long-term effects of submaximal maternal exercise on offspring glucose homeostasis and pancreatic function. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 311, n. 2, p. E508-518, Aug 1 2016.

RABBANI, N.; THORNALLEY, P. J. The critical role of methylglyoxal and glyoxalase 1 in diabetic nephropathy. **Diabetes**, 63, n. 1, p. 50-52, Jan 2014.

RAHIMI, R.; AKHAVAN, M. M.; KAMYAB, K.; EBRAHIMI, S. A. Maternal voluntary exercise ameliorates learning deficit in rat pups exposed, in utero, to valproic acid; role of BDNF and VEGF and their receptors. **Neuropeptides**, 71, p. 43-53, Oct 2018.

RAIPURIA, M.; BAHARI, H.; MORRIS, M. J. Effects of maternal diet and exercise during pregnancy on glucose metabolism in skeletal muscle and fat of weanling rats. **PLoS One**, 10, n. 4, p. e0120980, 2015.

RAVELLI, G. P.; STEIN, Z. A.; SUSSER, M. W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. **N Engl J Med**, 295, n. 7, p. 349-353, Aug 12 1976.

RIBEIRO, T. A.; TOFOLO, L. P.; MARTINS, I. P.; PAVANELLO, A. *et al.* Maternal low intensity physical exercise prevents obesity in offspring rats exposed to early overnutrition. **Sci Rep**, 7, n. 1, p. 7634, Aug 9 2017.

RICHTER, E. A.; HARGREAVES, M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. **Physiol Rev**, 93, n. 3, p. 993-1017, Jul 2013.

ROBINSON, A. M.; BUCCI, D. J. Physical exercise during pregnancy improves object recognition memory in adult offspring. **Neuroscience**, 256, p. 53-60, Jan 3 2014.

ROBINSON, S.; WALTON, R. J.; CLARK, P. M.; BARKER, D. J. *et al.* The relation of fetal growth to plasma glucose in young men. **Diabetologia**, 35, n. 5, p. 444-446, May 1992.

RODRIGUES, A. L.; DE MOURA, E. G.; PASSOS, M. C.; DUTRA, S. C. *et al.* Postnatal early overnutrition changes the leptin signalling pathway in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of young and adult rats. **J Physiol**, 587, n. Pt 11, p. 2647-2661, Jun 1 2009.

RODRIGUES, A. L.; DE MOURA, E. G.; PASSOS, M. C.; TREVENZOLI, I. H. *et al.* Postnatal early overfeeding induces hypothalamic higher SOCS3 expression and lower STAT3 activity in adult rats. **J Nutr Biochem**, 22, n. 2, p. 109-117, Feb 2011.

ROS, P.; DIAZ, F.; FREIRE-REGATILLO, A.; ARGENTE-ARIZON, P. *et al.* Resveratrol Intake During Pregnancy and Lactation Modulates the Early Metabolic Effects of Maternal Nutrition Differently in Male and Female Offspring. **Endocrinology**, 159, n. 2, p. 810-825, Feb 1 2018.

ROSEBOOM, T.; DE ROOIJ, S.; PAINTER, R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. **Early Hum Dev**, 82, n. 8, p. 485-491, Aug 2006.

ROSEBOOM, T. J.; PAINTER, R. C.; VAN ABEELLEN, A. F.; VEENENDAAL, M. V. *et al.* Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. **Maturitas**, 70, n. 2, p. 141-145, Oct 2011.

SACCO, S. M.; SAINT, C.; LEBLANC, P. J.; WARD, W. E. Maternal Consumption of Hesperidin and Naringin Flavanones Exerts Transient Effects to Tibia Bone Structure in Female CD-1 Offspring. **Nutrients**, 9, n. 3, Mar 8 2017.

SALARI, A. A.; SAMADI, H.; HOMBERG, J. R.; KOSARI-NASAB, M. Small litter size impairs spatial memory and increases anxiety-like behavior in a strain-dependent manner in male mice. **Sci Rep**, 8, n. 1, p. 11281, Jul 26 2018.

SALIM, S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. **J Pharmacol Exp Ther**, 360, n. 1, p. 201-205, Jan 2017.

SANCHEZ-VILLAGRA, M. R.; SULTAN, F. The cerebellum at birth in therian mammals, with special reference to rodents. **Brain Behav Evol**, 59, n. 3, p. 101-113, 2002.

SEBASTIANI, G.; HERRANZ BARBERO, A.; BORRAS-NOVELL, C.; ALSINA CASANOVA, M. *et al.* The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. **Nutrients**, 11, n. 3, Mar 6 2019.

SEFCIKOVA, Z.; RACEK, L. Effect of neonatal beta(3)-adrenoceptor agonist CL 316,243 treatment on body fat accumulation and intestinal alkaline phosphatase activity in rats from reduced nests. **Folia Histochem Cytobiol**, 53, n. 4, p. 307-313, 2015.

SEO, J. H.; KIM, T. W.; KIM, C. J.; SUNG, Y. H. *et al.* Treadmill exercise during pregnancy ameliorates posttraumatic stress disorder-induced anxietylike responses in maternal rats. **Mol Med Rep**, 7, n. 2, p. 389-395, Feb 2013.

SHELDON, R. D.; NICOLE BLAIZE, A.; FLETCHER, J. A.; PEARSON, K. J. *et al.* Gestational exercise protects adult male offspring from high-fat diet-induced hepatic steatosis. **J Hepatol**, Aug 29 2015.

SHELDON, R. D.; NICOLE BLAIZE, A.; FLETCHER, J. A.; PEARSON, K. J. *et al.* Gestational exercise protects adult male offspring from high-fat diet-induced hepatic steatosis. **J Hepatol**, 64, n. 1, p. 171-178, Jan 2016.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest**, 116, n. 7, p. 1793-1801, Jul 2006.

SI, X.; LI, Y.; JIANG, Y.; SHANG, W. *et al.* gamma-Aminobutyric Acid Attenuates High-Fat Diet-Induced Cerebral Oxidative Impairment via Enhanced Synthesis of Hippocampal Sulfatides. **J Agric Food Chem**, 67, n. 4, p. 1081-1091, Jan 30 2019.

SIEBEL, A. L.; CAREY, A. L.; KINGWELL, B. A. Can exercise training rescue the adverse cardiometabolic effects of low birth weight and prematurity? **Clin Exp Pharmacol Physiol**, 39, n. 11, p. 944-957, Nov 2012.

SIES, H. Role of metabolic H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation: redox signaling and oxidative stress. **J Biol Chem**, 289, n. 13, p. 8735-8741, Mar 28 2014.

SINGH, A.; KUKRETI, R.; SASO, L.; KUKRETI, S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. **Molecules**, 24, n. 8, Apr 22 2019.

SMITH, K. B.; SMITH, M. S. Obesity Statistics. **Prim Care**, 43, n. 1, p. 121-135, Mar 2016.

SOKOLOFF, C. D. Regulation of Cerebral Metabolic Rate. *In*: SIEGEL GJ, A. B., Albers RW, et al. (Ed.). **Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects**. 6<sup>th</sup> ed., 1999.

- SON, G.; HAN, J. Roles of mitochondria in neuronal development. **BMB Rep**, 51, n. 11, p. 549-556, Nov 2018.
- SPINDLER, C.; SEGABINAZI, E.; MEIRELES, A. L. F.; PIAZZA, F. V. *et al.* Paternal physical exercise modulates global DNA methylation status in the hippocampus of male rat offspring. **Neural Regen Res**, 14, n. 3, p. 491-500, Mar 2019.
- STANFORD, K. I.; LEE, M. Y.; GETCHELL, K. M.; SO, K. *et al.* Exercise before and during pregnancy prevents the deleterious effects of maternal high-fat feeding on metabolic health of male offspring. **Diabetes**, 64, n. 2, p. 427-433, Feb 2015.
- STERN, J. M. Offspring-induced nurturance: animal-human parallels. **Dev Psychobiol**, 31, n. 1, p. 19-37, Jul 1997.
- STEVENS, V. J.; OBARZANEK, E.; COOK, N. R.; LEE, I. M. *et al.* Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. **Ann Intern Med**, 134, n. 1, p. 1-11, Jan 2 2001.
- STEWART, M. M.; SRIDHAR, A.; MEYER, J. S. Neural regeneration. **Curr Top Microbiol Immunol**, 367, p. 163-191, 2013.
- SUN, M. K. Roles of neural regeneration in memory pharmacology. **Neural Regen Res**, 13, n. 3, p. 406-407, Mar 2018.
- TAN, B. L.; NORHAIZAN, M. E. Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. **Nutrients**, 11, n. 11, Oct 25 2019.
- TEICHER, M. H.; KENNY, J. T. Effect of reduced litter size on the suckling behaviour of developing rats. **Nature**, 275, n. 5681, p. 644-646, Oct 19 1978.
- THAKER, V. V. Genetic and Epigenetic Causes of Obesity. **Adolesc Med State Art Rev**, 28, n. 2, p. 379-405, Fall 2017.
- THANAN, R.; OIKAWA, S.; HIRAKU, Y.; OHNISHI, S. *et al.* Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. **Int J Mol Sci**, 16, n. 1, p. 193-217, 2015.
- THANNICKAL, V. J.; FANBURG, B. L. Reactive oxygen species in cell signaling. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, 279, n. 6, p. L1005-1028, Dec 2000.
- TILOKANI, L.; NAGASHIMA, S.; PAUPE, V.; PRUDENT, J. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. **Essays Biochem**, 62, n. 3, p. 341-360, Jul 20 2018.
- TINLOY, J.; CHUANG, C. H.; ZHU, J.; PAULI, J. *et al.* Exercise during pregnancy and risk of late preterm birth, cesarean delivery, and hospitalizations. **Womens Health Issues**, 24, n. 1, p. e99-e104, Jan-Feb 2014.

TOKARZ, P.; KAARNIRANTA, K.; BLASIAK, J. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). **Biogerontology**, 14, n. 5, p. 461-482, Oct 2013.

TOMASI, D.; WANG, G. J.; VOLKOW, N. D. Energetic cost of brain functional connectivity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 110, n. 33, p. 13642-13647, Aug 13 2013.

TOMIC, V.; SPORIS, G.; TOMIC, J.; MILANOVIC, Z. *et al.* The effect of maternal exercise during pregnancy on abnormal fetal growth. **Croat Med J**, 54, n. 4, p. 362-368, Aug 2013.

TOMIGA, Y.; YOSHIMURA, S.; ITO, A.; NAKASHIMA, S. *et al.* Exercise training rescues high fat diet-induced neuronal nitric oxide synthase expression in the hippocampus and cerebral cortex of mice. **Nitric Oxide**, 66, p. 71-77, Jun 1 2017.

TOUMI, M. L.; MERZOUG, S.; BAUDIN, B.; TAHRAOUI, A. Quercetin alleviates predator stress-induced anxiety-like and brain oxidative signs in pregnant rats and immune count disturbance in their offspring. **Pharmacol Biochem Behav**, 107, p. 1-10, Jun 2013.

TREMMEL, M.; GERDTHAM, U. G.; NILSSON, P. M.; SAHA, S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. **Int J Environ Res Public Health**, 14, n. 4, Apr 19 2017.

UNGER, R. H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. **Endocrinology**, 144, n. 12, p. 5159-5165, Dec 2003.

URBAN, N.; GUILLEMOT, F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. **Front Cell Neurosci**, 8, p. 396, 2014.

VAISHNAVI, S. N.; VLASSENKO, A. G.; RUNDLE, M. M.; SNYDER, A. Z. *et al.* Regional aerobic glycolysis in the human brain. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 107, n. 41, p. 17757-17762, Oct 12 2010.

VAN GAAL, L. F.; MERTENS, I. L.; DE BLOCK, C. E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. **Nature**, 444, n. 7121, p. 875-880, Dec 14 2006.

VAN HAASTEREN, G. A.; VAN TOOR, H.; KLOOTWIJK, W.; HANDLER, B. *et al.* Studies on the role of TRH and corticosterone in the regulation of prolactin and thyrotrophin secretion during lactation. **J Endocrinol**, 148, n. 2, p. 325-336, Feb 1996.

VANHEES, K.; VAN SCHOOTEN, F. J.; VAN WAALWIJK VAN DOORN-KHOSROVANI, S. B.; VAN HELDEN, S. *et al.* Intrauterine exposure to flavonoids modifies antioxidant status at adulthood and decreases oxidative stress-induced DNA damage. **Free Radic Biol Med**, 57, p. 154-161, Apr 2013.

VANNUCCI, R. C.; VANNUCCI, S. J. Glucose metabolism in the developing brain. **Semin Perinatol**, 24, n. 2, p. 107-115, Apr 2000.

VANNUCCI, R. C.; YAGER, J. Y.; VANNUCCI, S. J. Cerebral glucose and energy utilization during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. **J Cereb Blood Flow Metab**, 14, n. 2, p. 279-288, Mar 1994.

VEGA, C. C.; REYES-CASTRO, L. A.; BAUTISTA, C. J.; LARREA, F. *et al.* Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. **Int J Obes (Lond)**, 39, n. 4, p. 712-719, Apr 2015.

VIGITEL. ESTIMATIVAS SOBRE FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NAS CAPITALS DOS 26 ESTADOS BRASILEIROS E NO DISTRITO FEDERAL EM 2014. SAÚDE, M. d. 2014.

VIGITEL. ESTIMATIVAS SOBRE FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NAS CAPITALS DOS 26 ESTADOS BRASILEIROS E NO DISTRITO FEDERAL EM 2018. **Ministério da Saúde**, 2018.

VOSS, M. W.; VIVAR, C.; KRAMER, A. F.; VAN PRAAG, H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. **Trends Cogn Sci**, 17, n. 10, p. 525-544, Oct 2013.

WADLEY, A. J.; TURNER, J. E.; ALDRED, S. Factors influencing post-exercise plasma protein carbonyl concentration. **Free Radic Res**, 50, n. 4, p. 375-384, 2016.

WAINWRIGHT, P.; PELKMAN, C.; WAHLSTEN, D. The quantitative relationship between nutritional effects on preweaning growth and behavioral development in mice. **Dev Psychobiol**, 22, n. 2, p. 183-195, Mar 1989.

WANG, C.; WEI, Y.; ZHANG, X.; ZHANG, 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. **Am J Obstet Gynecol**, 216, n. 4, p. 340-351, Apr 2017.

WANG, Z.; YUAN, D.; DUAN, Y.; LI, S. *et al.* Key factors involved in obesity development. **Eat Weight Disord**, 23, n. 3, p. 267-274, Jun 2018.

WARD, Z. J.; LONG, M. W.; RESCH, S. C.; GILES, C. M. *et al.* Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. **N Engl J Med**, 377, n. 22, p. 2145-2153, Nov 30 2017.

WASINSKI, F.; BACURAU, R. F.; ESTRELA, G. R.; KLEMPIN, F. *et al.* Exercise during pregnancy protects adult mouse offspring from diet-induced obesity. **Nutr Metab (Lond)**, 12, p. 56, 2015.

WASINSKI, F.; ESTRELA, G. R.; ARAKAKI, A. M.; BADER, M. *et al.* Maternal Forced Swimming Reduces Cell Proliferation in the Postnatal Dentate Gyrus of Mouse Offspring. **Front Neurosci**, 10, p. 402, 2016.

WEIHRAUCH-BLUHER, S.; SCHWARZ, P.; KLUSMANN, J. H. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. **Metabolism**, 92, p. 147-152, Mar 2019.

WELLBURN, S.; RYAN, C. G.; AZEVEDO, L. B.; ELLS, L. *et al.* Displacing Sedentary Time: Association with Cardiovascular Disease Prevalence. **Med Sci Sports Exerc**, Nov 10 2015.

WENDE, A. R.; SCHAEFFER, P. J.; PARKER, G. J.; ZECHNER, C. *et al.* A role for the transcriptional coactivator PGC-1alpha in muscle refueling. **J Biol Chem**, 282, n. 50, p. 36642-36651, Dec 14 2007.

- WHO. The top 10 causes of death. Fact sheet N°310. : World Health Organization 2014.
- WIEBE, H. W.; BOULE, N. G.; CHARI, R.; DAVENPORT, M. H. The effect of supervised prenatal exercise on fetal growth: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**, 125, n. 5, p. 1185-1194, May 2015.
- WILLIAMSON, G. The role of polyphenols in modern nutrition. **Nutr Bull**, 42, n. 3, p. 226-235, Sep 2017.
- WILMOT, E. G.; EDWARDSON, C. L.; ACHANA, F. A.; DAVIES, M. J. *et al.* Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, 55, n. 11, p. 2895-2905, Nov 2012.
- WU, H.; LIU, Q.; KALAVAGUNTA, P. K.; HUANG, Q. *et al.* Normal diet Vs High fat diet - A comparative study: Behavioral and neuroimmunological changes in adolescent male mice. **Metab Brain Dis**, 33, n. 1, p. 177-190, Feb 2018.
- XAVIER, J. L. P.; SCOMPARIN, D. X.; PONTES, C. C.; RIBEIRO, P. R. *et al.* Litter Size Reduction Induces Metabolic and Histological Adjustments in Dams throughout Lactation with Early Effects on Offspring. **An Acad Bras Cienc**, 91, n. 1, p. e20170971, Mar 21 2019.
- YANKOVSKAYA, V.; HORSEFIELD, R.; TORNROTH, S.; LUNA-CHAVEZ, C. *et al.* Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. **Science**, 299, n. 5607, p. 700-704, Jan 31 2003.
- YAU, S. Y.; LEE, T. H.; FORMOLO, D. A.; LEE, W. L. *et al.* Effects of Maternal Voluntary Wheel Running During Pregnancy on Adult Hippocampal Neurogenesis, Temporal Order Memory, and Depression-Like Behavior in Adult Female and Male Offspring. **Front Neurosci**, 13, p. 470, 2019.
- YE, E. Q.; CHACKO, S. A.; CHOU, E. L.; KUGIZAKI, M. *et al.* Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. **J Nutr**, 142, n. 7, p. 1304-1313, Jul 2012.
- ZAMORA, M.; VILLENA, J. A. Targeting mitochondrial biogenesis to treat insulin resistance. **Curr Pharm Des**, 20, n. 35, p. 5527-5557, 2014.
- ZAVORSKY, G. S.; LONGO, L. D. Exercise guidelines in pregnancy: new perspectives. **Sports Med**, 41, n. 5, p. 345-360, May 1 2011.
- ZHONG, J.; XU, C.; REECE, E. A.; YANG, P. The green tea polyphenol EGCG alleviates maternal diabetes-induced neural tube defects by inhibiting DNA hypermethylation. **Am J Obstet Gynecol**, 215, n. 3, p. 368 e361-368 e310, Sep 2016.
- ZHOU, L.; YOSHIMURA, Y.; HUANG, Y.; SUZUKI, R. *et al.* Two independent pathways of maternal cell transmission to offspring: through placenta during pregnancy and by breast-feeding after birth. **Immunology**, 101, n. 4, p. 570-580, Dec 2000.

ZIELINSKY, P.; BUSATO, S. Prenatal effects of maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy upon fetal ductus arteriosus. **Birth Defects Res C Embryo Today**, 99, n. 4, p. 256-274, Dec 2013.

ZIELINSKY, P.; PICCOLI, A. L., Jr.; MANICA, J. L.; NICOLOSO, L. H. *et al.* Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics. **J Perinatol**, 30, n. 1, p. 17-21, Jan 2010.

ZIELINSKY, P.; PICCOLI, A. L., Jr.; MANICA, J. L.; NICOLOSO, L. H. *et al.* Reversal of fetal ductal constriction after maternal restriction of polyphenol-rich foods: an open clinical trial. **J Perinatol**, 32, n. 8, p. 574-579, Aug 2012.

ZIKO, I.; DE LUCA, S.; DINAN, T.; BARWOOD, J. M. *et al.* Neonatal overfeeding alters hypothalamic microglial profiles and central responses to immune challenge long-term. **Brain Behav Immun**, 41, p. 32-43, Oct 2014.

## VIII. Material suplementar

A produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, medida por meio da oxidação da diclorofluoresceína (DCFH) foi determinada de acordo com Lebel et al. (1992). Cinquenta  $\mu\text{L}$  de amostra biológica foi incubada à  $37^\circ\text{C}$ , no escuro, por 30 min, com 240  $\mu\text{L}$  de 2',7'-diclorofluoresceína diacetato (H2DCF-DA) em placa de 96 poços. H2DCF-DA é clivada por esterases celulares e o H2DCF formado é oxidado pelas espécies reativas presentes na amostra, produzindo o composto fluorescente DCF, que é determinado fluorimetricamente utilizando os comprimentos de onda de excitação de 488 nm e de emissão de 525 nm. Uma curva padrão foi realizada em paralelo com as amostras, utilizando DCF como padrão (0,25 – 10  $\mu\text{M}$ ). Os resultados foram expressos como nmol DCF/mg proteína.

As atividades das enzimas antioxidantes superóxido-dismutase (Boveris 1984), catalase (Aebi 1984) foram determinadas espectrofotometricamente em placa de 96 poços. A atividade da SOD foi determinada por meio da quantificação da inibição da auto-oxidação da adrenalina, processo depende de superóxido, que foi medido à 480 nm. A atividade da CAT foi determinada pela redução na absorvância medida à 240 nm, resultado da redução na concentração do substrato dessa enzima, peróxido de hidrogênio.

### Resultados:

No cerebelo da prole não houve alteração na oxidação de DCF ( $F(5,36)=1.059;p=0.3988$ ), assim como na atividade das enzimas SOD

( $F(5,39)=2.325;p=0.0611$ ), e CAT ( $F(5,38)=1.758;p=0.1452$ )(gráficos não mostrados).

No hipotálamo não houve alteração na atividade das enzimas SOD ( $F(5,36)=1.242;p=0.3100$ ), e CAT ( $F(5,37)=1.703;p=0.1581$ )(gráficos não mostrados).

## IX. Carta de aprovação CEUA



**U F R G S**  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA**

Comissão De Ética No Uso De Animais



### **CARTA DE APROVAÇÃO**

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

**Número:** 31307

**Título:** Efeito da prática de exercício físico aliado à suplementação com naringenina no período gestacional sobre parâmetros comportamentais e bioquímicos na prole submetida à superalimentação pós-natal

**Vigência:** 02/05/2016 à 01/05/2020

**Pesquisadores:**

**Equipe UFRGS:**

CRISTIANE MATTE - coordenador desde 02/05/2016  
Pauline Maciel August - Aluno de Doutorado desde 02/05/2016

***Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo , em reunião realizada em 30/05/2016 - SALA 330 DO ANEXO I - PRÉDIO DA REITORIA DA UFRGS/CAMPUS CENTRO/UFRGS, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 216 ratos Wistar machos adultos, 432 ratas Wistar fêmeas adultas e 896 filhotes machos provenientes destes acasalamentos, no período de 02/05/2016 a 01/05/2020, provenientes do biotério do Departamento de Bioquímica -ICBS/UFRG, de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.***

Porto Alegre, Quinta-Feira, 9 de Junho de 2016

MARCELO MELLER ALIEVI  
Coordenador da comissão de ética