



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

THYAGO DE OLIVEIRA RODRIGUES

**EFEITOS DE UMA DIETA OBESOGÊNICA MATERNA CONSUMIDA DURANTE A
GESTAÇÃO E LACTAÇÃO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO NO HIPOTÁLAMO
DE RATOS JOVENS**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA

BACHARELADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

THYAGO DE OLIVEIRA RODRIGUES

**EFEITOS DE UMA DIETA OBESOGÊNICA MATERNA CONSUMIDA DURANTE A
GESTAÇÃO E LACTAÇÃO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO NO HIPOTÁLAMO
DE RATOS JOVENS**

TCC apresentado ao Curso de Bacharelado em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Educação Física.

Orientador(a): Claudia Jacques Lagranha
Coorientador(a): Severina Cássia de Andrade Silva

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Rodrigues, Thyago de Oliveira.

Efeitos de uma dieta obesogênica materna consumida durante a gestação e lactação sobre o estresse oxidativo no hipotálamo de ratos jovens / Thyago de Oliveira Rodrigues. - Vitória de Santo Antão, 2022.

44 : il.

Orientador(a): Cláudia Jacques Lagranha

Cooorientador(a): Severina Cássia de Andrade Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Educação Física - Bacharelado, 2022.

1. Dieta obesogênica. 2. Estresse oxidativo. 3. Hipotálamo . 4. Período crítico do desenvolvimento. I. Lagranha, Cláudia Jacques. (Orientação). II. Silva, Severina Cássia de Andrade. (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

THYAGO DE OLIVEIRA RODRIGUES

**EFEITOS DE UMA DIETA OBESOGÊNICA MATERNA CONSUMIDA DURANTE A
GESTAÇÃO E LACTAÇÃO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO NO HIPOTÁLAMO
DE RATOS JOVENS**

TCC apresentado ao Curso de
Bacharelado em Educação Física da
Universidade Federal de Pernambuco,
Centro Acadêmico da Vitória, como
requisito para a obtenção do título de
bacharel em Educação Física

Aprovado em: 03/11/2022

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dra. Aline Isabel da Silva
Universidade UNINASSAU

Profº. Dra. Mariana Pinheiro Fernandes
Universidade Federal de Pernambuco

Ma. Severina Cássia de Andrade Silva
Universidade Federal de Pernambuco

Dedicatória

Dedico o presente trabalho a minha mãe, Maria do Socorro, pelo apoio incondicional e por ser o pilar da minha formação enquanto ser humano.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primordialmente, ao criador da luz e da humanidade e que também é meu amigo. Nas noites mais escuras e difíceis Ele esteve perto como nenhum outro. O meu afago foi saber que Deus não me perdeu de vista, não importa quão profundo eu caí; ele foi à esperança para o meu coração, em qualquer momento, em qualquer situação.

Sou grato a minha mãe pelo apoio incondicional e por acreditar nos meus sonhos. Mesmo enfrentando adversidades pelo caminho, você, em tempo algum, dificultou meus passos ou não fez o possível para que eu conseguisse alcançar o que eu queria. Você me ensinou que o amor é, sobretudo, puro. Sou tão feliz por ser seu filho, e por ter você como exemplo de ser humano.

Aos meus irmãos, Thaís Rodrigues, Tathiano Rodrigues e Thayná Rodrigues em momento algum, fizeram com que eu me sentisse sozinho. Obrigado por me fazer sorrir, sentir especial ou mesmo útil. Amo vocês incondicionalmente!

Aos meus sobrinhos Davi, Victor e Neto vejo um pouco de mim em cada um de vocês e me emociono muito por isso.

À minha primeira amiga na graduação, Débora, obrigado por me permitir entrar na sua vida, compartilhar momentos que, para mim, serão eternos. O que seria de mim sem você. Fomos muito além do cotidiano. Obrigado pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como profissional, mas também como ser humano. Por todos os momentos de fuga, encontros e descobertas. Obrigado por tudo, eu te amo e quero ver você voando bem alto.

À minha amiga, Deisiane, companheira de perrengue, de estágio e da vida. Você foi o primeiro exemplo do que eu queria ser na graduação. Sempre tão confiante, tão decidida, tão inteligente. Em alguns momentos de descontração, você perguntava se algum dia iríamos vencer... Mas, para mim, ter tua amizade é sinônimo de vitória. Todas as vezes que você me ouviu, me tranquilizou, me apoiou. Sua força e dedicação me inspiram. Irei te apoiar sempre. Você é minha família.

Aos meus amigos da graduação Neto, Roberta, Mayara e Karol por inúmeras vezes, serem meu grupo, por me acompanhar em projetos, trabalhos, estágio. Ou pelos conselhos, pelas brincadeiras, pelos 'puxões' de orelha, pelos abraços. Vocês foram incríveis para mim.

Aos amigos que fiz no LABMEX, Osmar Júnior e Daniele Beltrão. Vocês que me acolheram, me ajudaram e apoiaram. Agradeço o bom convívio, as excelentes discussões e a alegria compartilhada entre nós. Vocês me salvaram inúmeras vezes.

À professora Mariana Pinheiros, que corrige e apoia com seu jeito Mari de ser. Sempre muito amável e disponível. Também agradeço aos seus alunos que se dispuseram, desde o início, a me ajudar quer seja sanando dúvidas ou com palavras de incentivos, sintam-se abraçados Gizele, Wellington, Ramon, Aliffer, Letícia, Will, Bruno e Carlos.

Aos alunos da professora Cláudia Lagranha, é sempre uma honra trabalhar com vocês. Gratidão pelos momentos de aprendizado, de descontração e, claro, por todas as conquistas presentes e vindouras. Obrigado, Nilson, Guilherme, Jonata, Vanessa e Tamara.

À minha coorientadora, Cássia Andrade, pela paciência, estímulo e cuidado. Você nunca permitiu que o desânimo se incutisse em mim, mesmo quando as coisas não iam muito bem. Obrigado por todas as vezes que você demonstrou confiar no meu potencial, mesmo quando nem eu acreditava. Pela forma amigável e generosa que você me ensinou metodologia de pesquisas, quer seja as mais simples quer seja as mais difíceis. Sempre lembrarei, gratidão!

Ao laboratório de Bioquímica Geral, Molecular e do Exercício, especialmente à minha Orientadora Cláudia Jacques Lagranha pelas correções, ensinamentos e apoio que me possibilitaram um excelente processo de formação profissional enquanto estive sob sua orientação no LABMEX. Espero ser um profissional tão bom e competente quanto à senhora é. Meu muito obrigado.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte de minha formação, obrigado. “Mas você – eu não posso e nem quero explicar, eu agradeço”.

“Ela os ouvia e surpreendia-se com a própria coragem em continuar. Mas não era coragem. Era dom. E a grande vocação para um destino.”

Clarice Lispector em *Preciosidade*

RESUMO

O período crítico do desenvolvimento corresponde à gestação, lactação e primeira infância, é uma etapa onde os sistemas neurais estão mais suscetíveis a plasticidades. Dessa forma, o presente trabalho se propôs a investigar em ratos machos *Wistar*, submetidos à dieta obesogênica durante a gestação e lactação, aos 60 dias de vida o balanço oxidativo no hipotálamo. Para tal, 16 ratas foram postas para acasalar, quando detectamos a prenhez as ratas foram divididas em grupo Controle (C) (n=8) que receberam dieta de biotério Presence®, equivalente a 10,9% de gordura, 28,3% de proteína e 60,8% de carboidrato. E o grupo Obesogênico (n=8) que recebeu uma dieta com altos teores de gorduras e alto teor de carboidratos, 31,99% de gordura, 20,18% proteína e 47,82% carboidratos. Além disso, houve a adição de leite condensado com 17,7% de gordura, 9,8% de proteína e 72,3% de carboidratos. Essa dieta foi ofertada durante a gestação e lactação. Após desmame (21 dias), os filhotes machos receberam dieta de biotério. Aos 60 dias, os animais foram eutanasiados para a realização das análises bioquímicas. Constatamos que o consumo de uma dieta obesogênica materna durante a gestação e lactação induz modificações no balanço oxidativo no hipotálamo de ratos *Wistar* aos 60 dias de vida, percebidas a partir do aumento da oxidação proteica e redução nas atividades das enzimas antioxidantes SOD, CAT e GST, e também do sistema não enzimático de defesa GSH e Estado REDOX.

Palavras-chave: dieta obesogênica; período crítico; hipotálamo.

ABSTRACT

The critical period from development to pregnancy, lactation, and the first stage is a neural stage that corresponds more to plasticity systems. The present work focuses on an analysis of lactation in Wistar males, selected for an obesogenic diet during pregnancy, at 60 days of oxidative balance in the hypothalamus. For female rats 16 posted for mating, when we detected a pregnancy as were fortresses of fortresses in the Control (C) group (n=8) that received a Presence® vivarium diet equivalent to 10.9% fat, 28.3% protein and 60.8% carbohydrate. And the Obesogenic group (n=8) that received a diet with high levels of carbohydrates, 31.99% of fat, 20.18% of carbohydrates and 47.18% of carbohydrates. In addition, there was a condensed milk protein with 17.7% fat, 9.8% carbohydrates and 72.3% carbohydrates. This diet was offered during pregnancy and lactation. After weaning (21 days), the male pups start to receive a commercial diet. At 60 days, the animals were euthanized for the biochemical tests. We found the consumption of an obese diet during pregnancy and lactation induce an imbalance of oxidative status, observed by the decrease in the activity of SOD, CAT, and GST, and also by the decrease in non-enzymatic defense, GSH levels and REDOX state.

Keywords: obesogenic diet; critical period; hypothalamus

LISTA DE ABREVIações

ATP	Adenosina Trifosfato
BSA	Albumina de soro bovino
CAT	Catalase
CDNB	1-Chloro-2,4-dinitrobenzene
CEUA	Comissão de ética no uso de animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CT	Controle
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNPH	2,4-Dinitrofenilhidrazina
DNP-SG	Dinitrophenyl S-glutathione
DOHaD	Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença
DTNB	5,5'-Dithiobios (2-nitrobenzoic acid)
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
EFIC	European Food Information Council
GBD	Global Burden of Disease
GSH	Glutathione Reduzida
GSSG	Glutathione Oxidada
GST	Glutathione S-Transferase
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
MDA	Malondialdeído

NEM	N-Ethylmaleimide
OB	Obesogênico
OH	Hidroxila
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPT	Ophthaldialdehyde
PMSF	Phenylmethanesulfonyl fluoride
REDOX	Reação de Oxirredução
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superoxido Dismutase
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TRIS-HCL	Tris-Hydrochloride

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Programação Fetal.....	15
2.2 Plasticidade e desenvolvimento cerebral.....	16
2.3 Metabolismo e nutrição.....	17
2.4 Estresse oxidativo e sistema nervoso central.....	18
3 OBJETIVOS.....	20
3.1 Objetivo geral.....	20
3.2 Objetivo específico.....	20
4 METODOLOGIA.....	21
4.1 Animais e dieta.....	20
4.2 Coleta de material biológico.....	21
4.3 Processamento do material biológico.....	21
4.4 Dosagem de proteína.....	22
5 BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO.....	23
5.1 Avaliação dos níveis de malondialdeído.....	23
5.2 Avaliação do conteúdo de carbonilas.....	23
6 ATIVIDADES DE ENZIMAS ANTIOXIDANTES.....	24
6.1 Superóxido dismutase (SOD).....	24
6.2 Catalase (CAT).....	24
6.3 Glutathione-S Transferase (GST).....	24
7. DEFESA ANTIOXIDANTE NÃO ENZIMÁTICA.....	25
7.1 Quantificação do balanço REDOX.....	25
7.2 Níveis de tióis totais.....	25
8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
9. RESULTADOS.....	27
10. DISCUSSÃO.....	30
11. CONCLUSÃO.....	34
12. REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

O período crítico do desenvolvimento corresponde à gestação, lactação e primeira infância, é uma etapa onde os sistemas neurais estão mais suscetíveis a plasticidades (Li, 2022). Estudos vêm mostrando que eventos nutricionais durante essa fase são importantes na rápida proliferação e diferenciação celular, exercendo um importante papel na maturação e funcionamento dos tecidos e órgãos (DOBBING & SANDS, 1985; KAMINSKY, 2020). Insultos alimentares nesse espaço de tempo causam complicações tardias, por exemplo, a restrição proteica pode levar a hipertensão na vida adulta, por outro lado o excesso de nutrientes provocam alterações permanentes no neurodesenvolvimento dos indivíduos aumentando o risco de patologias na vida adulta (PLOTSKY et al. 1993; TALGE et al., 2007; DE BRITO ALVES et al., 2014; FERREIRA et al., 2018).

Nesse contexto, além da associação entre insultos nutricionais durante o início da vida e o aparecimento de doenças crônicas em longo prazo, outros fatores podem influenciar o neurodesenvolvimento, como a propensão genética, o sedentarismo e estímulos ambientais o que favorecem a perturbações homeostáticas, exercendo grande influência na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, tais quais, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e Doença de Huntington, além de síndromes metabólicas como Obesidade, Diabetes, Hipertensão e Dislipidemia (FREEDAN et al., 1999; WEISS et al., 2004; SAMUELSON et al., 2008). Portanto, fatores como supernutrição ou dietas obesogênicas materna ou pós-natal podem contribuir para o desenvolvimento de disfunções metabólicas ao longo da vida (BOURET et al., 2012).

Do ponto de vista metabólico, a literatura discute que no quadro de sobrepeso e obesidade, há uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), moléculas químicas extremamente reativas e energeticamente instáveis (FRANÇA et al., 2013; MANNA; JAIN, 2015). Caso haja uma superprodução de EROs, os sistemas antioxidantes não são capazes de proteger as células de maneiras eficientes, promovendo um desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante (BARBOSA et al., 2010), levando a danos nas proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, e estabelecendo o quadro de estresse oxidativo (BRIEGER et al., 2012). Uma vez estabelecido o estresse oxidativo, há um elevado risco do aparecimento de doenças cerebrais que podem

gerar declínio cognitivo, motor ou mesmo de memória (JOSEPH et al., 1998, 2008; ANSARI et al., 2008; KAMAT et al., 2008; SAYRE et al., 2008).

Sabe-se que o hipotálamo é a região do encéfalo responsável por manter o controle metabólico, por atuar no metabolismo da glicose, temperatura corporal e o ciclo circadiano (POP; CRIVII; OPINCARIU, 2018), sendo uma estrutura altamente relevante para as regulações quer seja comportamental, emocional e homeostática. Uma superprodução de EROs no hipotálamo pode causar disfunções do sistema nervoso autônomo e da função neuroendócrina, resultando em um aumento da vulnerabilidade do cérebro, causando um desbalanço na homeostase energética corporal a longo prazo (LAM et al., 2005; GAO et al., 2008; KARNANI et al., 2011) e consequentemente contribuindo para o aparecimento de doenças metabólicas como obesidade, diabetes tipo 2 e distúrbios neurodegenerativos (DROUGARD et al., 2015).

Apesar de dados mostrando a susceptibilidade do hipotálamo frente as EROs, ainda há uma lacuna na literatura acerca do possível estresse oxidativo provocado pela dieta obesogênica materna. Dados do nosso laboratório já demonstraram previamente, com o modelo de supernutrição, um aumento marcante no estresse oxidativo no coração, rim, hipotálamo e tecido adiposo marrom (FREITAS et al., 2018; PEDROZA et al., 2018; BRAZ et al., 2020a; BRAZ et al., 2020b). Entretanto, até a presente data, a literatura não relata os efeitos de uma dieta obesogênica durante a gestação e lactação sobre o estresse oxidativo no hipotálamo de ratos jovens.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Programação Fetal

A programação fetal, proposta inicialmente pelo epidemiologista inglês David Barker, discute que insultos ambientais adversos na vida uterina ou durante a infância estão diretamente associadas com o aumento da susceptibilidade a doenças crônicas na vida adulta (BARKER, 2007). Em outros termos, agravos ambientais e nutricionais precoces programam de maneira permanente o crescimento do corpo, maturação de órgãos e tecidos e, em sequência, o metabolismo, pactuando patologias em longo prazo. Dessa forma, o desequilíbrio nutricional materno e os distúrbios metabólicos podem ter efeitos persistentes e intergeracionais na saúde da prole e no risco de desenvolver doenças como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (MARCINIAK et al., 2017; SANTANA et al., 2019; SILVA et al., 2019).

A exposição precoce à nutrição excessiva pode resultar em alterações metabólicas e modificar a programação, levando ao aumento da suscetibilidade à obesidade, inflamação e complicações no desenvolvimento (HAFNER et al., 2019). Em discussão semelhante, Lippert et al., (2020) traz que no período de aleitamento materno uma dieta rica em gordura pode acarretar na prole mudanças duradouras na expressão gênica em circuitos dos neurotransmissores (LIPPERT et al., 2020). Fernandes et al., (2021) demonstraram que a exposição à dieta materna rica em gordura no início da vida leva a alterações cerebrais que persistem na idade adulta, mesmo após modificações na dieta (FERNANDES et al., 2021).

Em termos de sintomas comportamentais decorrentes de dietas com alto teor de gordura, Silva et al., (2021) discute que o excesso de nutrientes no período de desenvolvimento inicial do cérebro, pode alterar o comportamento alimentar e, portanto, propiciar obesidade no início da vida adulta (SILVA et al., 2021). Semelhantemente, Gawlinska et al., (2021) afirmam que a prole submetida, durante a gestação e lactação, a dietas hiperlipídicas tem um maior risco de desenvolver comportamentos depressivos e agressivos, além de prejuízo cognitivo e predisposição à doenças metabólicas (GAWLINSKA et al., 2021). De um ponto de vista clínico, já foi observado que o índice de massa corporal prévio à concepção apresenta forte relação com sintomas emocionalmente negativos e desatenção em

crianças, criando um paralelo entre o excesso de peso e problemas emocionais (RODRIGUEZ, 2010). Desse modo, observa-se que a alimentação materna e aquela a qual a prole é submetida durante o início da vida pode programar seu metabolismo, o que aumenta sua chance de sobrevivência imediata em relação a sua condição nutricional (WANG et al., 2013; FALL, 2013; LEE, 2015), mas, em longo prazo, pode resultar no desenvolvimento de doenças crônicas, dada a possibilidade do ambiente metabólico para qual se programou divergir daquele em que se encontra na idade adulta (VICKERS, 2014).

2.2 Plasticidade e desenvolvimento cerebral

A plasticidade fenotípica é frequentemente definida na literatura como a capacidade de genótipos individuais de produzirem diferentes fenótipos quando expostos a diferentes condições ambientais (PIGLIUCCI; MURREN; SCHLICHTING, 2006). Relativo a cenários ambientais, há discussões de termos como ambientes obesogênicos, cuja principal característica é facilitar a escolha de alimentos não saudáveis ou influenciar o comportamento sedentário (QUEIMADURA; EGGER; RAZA, 1999). Esse comportamento pode gerar perturbações durante a gravidez tanto para a mãe, quanto para a prole (FAZZI et al., 2017).

O ambiente intrauterino é um espaço interativo e estimulante ao desenvolvimento do feto. Assim, a dieta materna ofertada durante a gravidez é um agente que pode influenciar o desenvolvimento típico e metabolismo fetal (MITCHELL; DUNN; SULLIVAN, 2021). De igual maneira, o pós-natal é um período altamente suscetível a agressões ambientais, como a nutrição desequilibrada, afetando o metabolismo em longo prazo (NASCIMENTO et al., 2022). Nessa perspectiva, há uma correlação importante entre a nutrição inadequada e a teoria da Origem desenvolvimentista da saúde e da doença (DOHaD), cujo enredo debruça-se sobre a vulnerabilidade à doenças advindas de fatores maternos e ambientais (GLUCKMAN et al., 2010).

O desenvolvimento do cérebro progride através de uma série de estágios começando com a neurogênese e progredindo para a migração neural, maturação, sinaptogênese, poda e formação de mielina (KOLB; GIBB, 2011). Em humanos, o período crítico corresponde à gestação, lactação e primeira infância, em outros termos, são fases de desenvolvimento, nas quais os sistemas neurais estão mais

suscetíveis à plasticidade (MORGANE, MOKLER e GALLER, 2002). Pesquisas mostram que do nascimento aos 5 anos de idade, o cérebro de uma criança se desenvolve mais rapidamente do que em qualquer outro momento da vida (FIRST THINGS FIRST, 2020) e, a partir disso, é capaz de reorganizar permanentemente as estruturas, funções e conexões (APARÍCIO; MORENO, 2019).

O neurodesenvolvimento humano é criado através de interações complexas contínuas de influências genéticas e ambientais (LENROOT; GIEDD, 2010). Sendo assim, essa interação pode exercer modulações sobre o cérebro e componentes neuronais em formação (neurônios, incluindo células gliais e vasculares) modificando os sistemas de neurotransmissão (DOBBING, 1971; MORGANE et al., 1993; JOHNSON; XUE, 2018; CHERRY, 2022).

2.3 Metabolismo e nutrição

O metabolismo consiste em uma série de reações que ocorrem dentro das células dos organismos vivos para sustentar a vida (AYESHA; DODD, 2020). Posto isto, existem dois grandes processos metabólicos: o catabolismo e o anabolismo. O primeiro refere-se à lise de moléculas orgânicas, processo caracterizado pela liberação de energia. O outro é relativo à síntese de compostos, esse mecanismo armazena e requisita energia para sínteses de moléculas (NELSON; COX, 2014). Sobretudo, a taxa metabólica pode ser influenciada por alguns fatores, como, por exemplo, idade, sexo, genética, nível de atividade física e nutrição (GALGANI; RAVUSSIN, 2008; KASTENMULLER et al., 2015; COGNUM et al., 2022).

Durante o período crítico do desenvolvimento, a nutrição inadequada pode modificar o metabolismo celular, influenciando na gênese de doenças metabólicas (PATEL; SRINIVASAN, 2010). Além disso, fatores como a genética e a dieta materna durante a gravidez, lactação e alimentação infantil nas fases iniciais da vida podem ter efeitos em longo prazo na saúde das crianças e podem predispor a doenças com a obesidade (CAMPOY; ANJOS; BAUTISTA, 2012). Na perspectiva das mudanças metabólicas que ocorrem nos neurônios são criticamente importantes para direcionar a plasticidade cerebral e a função cognitiva (WATTS; POCOCK; CLAUDIANOS, 2018). A plasticidade cerebral é regulada dinamicamente ao longo da vida, atingindo o pico durante as janelas do início da vida (REH et al., 2020). Desse modo, salienta-se que o metabolismo cerebral é altamente ativo e requer

20% do oxigênio do corpo, enquanto representa apenas 2% do peso corporal total de uma pessoa (VAKHARIA et al., 2018), esse mecanismo depende de um suprimento circulatório contínuo de glicose e oxigênio para neurônios e astrócitos (ZOCCOLI; SILVANI; FRANZINI, 2017).

A literatura tem discutido que dietas ricas em gordura causam resistência à insulina em diversos tecidos centrais tais como, hipotálamo e hipocampo e periféricos, como o músculo e o fígado (HANCOCK et al., 2008; LIU et al., 2015; KLEINRIDDERS et al., 2015). Esse prejuízo induzido por dietas hiperlipídicas pode afetar a plasticidade sináptica cerebral por meio do comprometimento dos processos sensíveis à insulina subjacentes à sobrevivência neuronal, aprendizado e memória (LIU et al., 2015). A resistência cerebral à insulina além de modificar o comportamento alimentar, pode acarretar prejuízos cognitivos e problemas no metabolismo periférico da glicose, propiciando diabetes mellitus tipo II (SPINELLI; FUSCO; GRASSI, 2019). Embora o cérebro seja considerado um órgão independente de insulina – hormônio cuja função é regular a entrada da glicose para dentro da célula, estudos demonstram que a insulina tem duas outras funções importantes no cérebro: controlar a ingestão de alimentos e regular as funções cognitivas, principalmente a memória (CETINKALP; SIMSIR; ERTEK, et al., 2014), além de regular a sinalização neuronal e a plasticidade (KLEINRIDDERS et al., 2015).

2.4 Estresse oxidativo e sistema nervoso central

Sabe-se que as mitocôndrias - organela responsável pela maior produção de adenosina trifosfato (ATP) dentro da célula– desempenha papel fundamental na homeostase. Essas organelas também são responsáveis por uma variedade de sinalização intracelular que modulam as funções celulares (GUO et al., 2016). Além disso, essa organela é uma das principais fontes geradoras de espécies reativas de oxigênio (EROS), essas moléculas são geradas principalmente durante a fosforilação oxidativa na cadeia de transporte de elétrons (LENAZ, 1998; MURPHY, 2008).

Acredita-se que as mitocôndrias desempenhem um papel biológico crucial na maioria dos distúrbios neurodegenerativos (KAUSAR; WANG; CUI, 2018). O excesso de EROs produzidos pelas mitocôndrias podem ser responsável pela

maioria das anormalidades associadas a doenças, como por exemplo no cérebro, devido ao seu alto consumo de oxigênio e conteúdo rico em lipídios, são altamente suscetível ao estresse oxidativo (SALIM, 2017), sendo assim, uma superprodução de EROs no hipotálamo podem acarretar prejuízos neuronais, como apoptose ou necrose celular, além de doenças neurodegenerativas, formação de tumores e distúrbios mentais (GYENGESI; PAXINOS; ANDREWS, 2012; DROUGARD et al., 2015).

Sabe-se que em neurônios, por necessitarem de uma alta disponibilidade de energia, caso ocorra uma alteração negativa na dinâmica mitocondrial (fusão e fissão) há um comprometimento na atividade dessas organelas o que está associado à patogênese de doenças neurodegenerativas (LU, 2009; ZHU; WANG; BAOMIN, 2018).

Dados na literatura já apontam que alterações metabólicas ocasionada pela dieta desregulada causa aumento do estresse oxidativo (FREITAS et al., 2018; AQUINO et al., 2019; BRAZ et al., 2020; HOU et al., 2022), condição resultante de um desequilíbrio entre a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade de remoção dessas EROs (sistema de defesa antioxidante) nas células e tecidos, ocasionando uma redução na capacidade de detoxificação dos produtos reativos (PIZZINO et al., 2017).

Durante o período crítico do desenvolvimento, insultos nutricionais podem modificar o padrão saudável do desenvolvimento do sistema nervoso central, podendo causar modificações genéticas que podem perdurar na vida adulta (SKINNER; NARCHI, 2021; KEUNEN et al., 2014). Plagemann et al. (2006; 2011) demonstraram que a supernutrição no período da lactação induz sobrepeso, obesidade, alteração no perfil lipídico plasmático, além de alterações neuronais que podem ser a causa das doenças subsequentes (PLAGEMANN, 2006; 2011). De forma semelhante, dietas ricas em gordura durante o desenvolvimento induzem não apenas estresse oxidativo, mas também inflamação e modificações estruturais no hipotálamo (CAVALIERE et al., 2018).

Apesar de dados mostrando a susceptibilidade do hipotálamo frente as EROs, ainda há lacunas na literatura acerca do efeito da dieta obesogênica materna no período de gestação e lactação em relação ao balanço oxidativo no hipotálamo de ratos macho com 60 dias de vida.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar em ratos machos *Wistar* aos 60 dias de vida, submetidos à dieta obesogênica durante a gestação e lactação, o balanço oxidativo no hipotálamo.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar no hipotálamo da prole aos 60 dias de vida:

- Biomarcadores de estresse oxidativo: TBARS (MDA) e Carbonilas;
- Atividade de enzimas antioxidantes: Superóxido dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione S-transferase (GST);
- Sistema antioxidante não enzimático: Glutathione reduzida (GSH), Glutathione oxidada (GSSG), estado REDOX celular (GSH/GSSG) e Sulfidrilas.

4. METODOLOGIA

4.1 Animais e dieta

Foram utilizadas 16 ratas da espécie *Rattus norvegicus albinus*, da linhagem *Wistar* provenientes do Departamento de Fisiologia da UFPE, com idade entre 90 e 120 dias, peso entre 220 e 250 g e nulíparas. Os animais foram mantidos em biotério de experimentação com temperatura de $22^{\circ} \pm 2$, ciclo claro-escuro de 12/12 horas. Para o acasalamento, foi monitorado o ciclo estral das ratas e em seguida foram colocadas para acasalar na proporção de duas fêmeas para um macho. Logo após a detecção da prenhez, as ratas foram divididas em grupo Controle (CT) (n=8) que receberam dieta de biotério Presence® e o grupo Obesogênico (OB) (n=8) que recebeu uma dieta com altos teores de gorduras e alto teor de carboidratos. A dieta Presence nutrição animal é composta por 10,9% de lipídios, 28,3% de proteínas, e 60,8% de carboidratos. A dieta obesogênica é composta por alto teor em ácidos graxos saturados, adaptada a partir da composição da dieta ocidentalizada utilizada no estudo de Ferro Cavalcante et al., (2013), com 31,5% da energia proveniente das gorduras, 19,6% das proteínas e 49,4% dos carboidratos, além disso propiciamos livre acesso ao consumo de leite condensado (Italac), com 17,7% de lipídeos, 9,8% de proteínas e 72,3% de carboidratos (valores % em kcal). A dieta foi ofertada durante a gestação e lactação. Após desmame (21 dias), os filhotes machos receberam dieta de biotério. Aos 60 dias, os animais foram eutanasiados para a realização das análises. O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Centro de Biociências da UFPE, seguindo as normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), processo nº 0061/2019.

4.2 Coleta do material biológico

Aos 60 dias de vida, todos os animais foram decapitados por guilhotina e foram submetidos à cirurgia para retirada do hipotálamo, sendo acondicionado em - 20 °C para procedimentos posteriores.

4.3 Processamento do material biológico para análise bioquímica

Os tecidos coletados foram homogeneizados em tampão de extração (Tris Base 50 mM, pH 7,4; EDTA 1 mM; ortovanadato de sódio 1 mM; PMSF 2 mM). Após a homogeneização, as amostras foram centrifugadas a 4.000 rpm, a 4° C, por 10 minutos e o sobrenadante foi submetido à quantificação de proteína. Todas as amostras foram acondicionadas em freezer a -20 °C durante os procedimentos experimentais (BRAZ et al, 2016).

4.4 Dosagens de proteína

A concentração de proteína foi determinada pelo método de Bradford (BRADFORD et al., 1976). O princípio do método baseia-se na determinação da concentração da absorbância do complexo proteína-corante. Este complexo absorve em comprimento de onda de 595 nm. A absorbância é considerada diretamente proporcional à concentração de proteína na solução analisada, onde uma solução de BSA a 2% foi utilizada como padrão.

5. BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO

5.1 Avaliação dos níveis de malondialdeído

Para a dosagem de MDA foi utilizada a técnica colorimétrica de Buege & Aust (1978), sendo uma técnica muito utilizada para avaliar a lipoperoxidação, pois o ácido tiobarbitúrico reage com os produtos da lipoperoxidação, entre eles o malondialdeído. Onde se adiciona o ácido tricloroacético a 20%, TRIS-HCL 0,01 M, e ácido tiobarbitúrico a 0,73% que reage com os produtos da lipoperoxidação formando um composto de coloração rosada. A mistura foi incubada por 15 minutos a 100°C e em seguida resfriada. O material foi centrifugado a 4000 RPM por 5 minutos e posteriormente feita a leitura da absorbância a 535nm, utilizando cubetas de quartzo. Os resultados foram expressos em mmols de TBARS/mg de proteína (200ug)

5.2 Avaliação do conteúdo de carbonilas

A oxidação de proteínas foi avaliada segundo Reznick e Packer (1994). Os grupos carbonilas reagem com o 2,4-dinitrophenil-hidrazina (DNPH). Utilizamos o DNPH a 10mM e a guanidina 6M e foram diluídos em HCL 2,5 M. Os valores da absorbância foram obtidos a 380nm e expressos em mmol de carbonilas/mg de proteína. Utilizamos o homogenato de hipotálamo com concentração 200ug de amostra, junto ao ácido tricloroacético a 20%.

6. ATIVIDADES DE ENZIMAS ANTIOXIDANTES

6.1 *Superóxido dismutase (SOD)*

A atividade da SOD foi avaliada através do método de auto-oxidação da adrenalina, o qual compete com a SOD podendo ser medido em espectrofotômetro a 480 nm. Em uma cubeta de quartzo de 1 mL, adiciona-se tampão carbonato (50mM, pH 10.2 a 37° C), amostra 200ug e adrenalina 15mM. A absorbância foi registrada por um período de aproximadamente 1,5 minutos. Os resultados foram expressos em U/mg proteína (MISRA & FRIDOVICH, 1972).

6.2 *Catalase (CAT)*

A atividade da CAT é diretamente proporcional a taxa de decomposição do peróxido de hidrogênio, sendo assim, a atividade da enzima pode ser medida através da avaliação do consumo de peróxido pelo decréscimo na absorção a 240 nm(λ máx do H_2O_2 de um meio de reação, contendo tampão fosfato (50mM, pH=7,0) e H_2O_2 (300mM). Utilizamos 200ug de amostra Os resultados foram expressos em U/mg de proteína (AEBI,1984).

6.3 *Glutathione-S-transferase (GST)*

A atividade da GST é diretamente proporcional à taxa de formação do composto DNP-SG (dinitro fenil S glutathione), podendo, desta forma, ser medida através do monitoramento da taxa de formação do composto. Em uma cubeta de quartzo de 1 mL, adiciona-se tampão fosfato de potássio (100 mM), pH= 6,5), amostra (200 ug), GSH (1 mM) e CDNB (1 mM). A absorbância foi registrada por um período de aproximadamente 1,5 minutos com controle da temperatura (30 °C). Os resultados foram expressos em U/mg proteína (HABIG; JAKOBY, 1981).

7. DEFESA ANTIOXIDANTE NÃO ENZIMÁTICA

7.1 *Quantificação do balanço REDOX (GSH/GSSG)*

Para avaliação dos níveis de GSH, utilizamos amostra (200µg), e adicionamos ao tampão fosfato (0,1 M, pH= 8,0) contendo EDTA (5mM) e incubada com ophthaldialdehyde (OPT, 1mg/ml) a temperatura ambiente por 15 min, quanto a intensidade de fluorescência foi medida em comprimentos de onda de excitação de 350 e emissão de 420 nm, respectivamente. Os níveis de GSSG foram avaliados, incubando uma alíquota da amostra com N- ethylmaleimide (40 mM) por 30 min a temperatura ambiente seguida da adição de tampão fosfato de sódio (NaOH, 100mM). Após esse procedimento, os mesmos passos para avaliação da GSH foram utilizados para determinar os níveis de GSSG. A intensidade de fluorescência foi mensurada a 350 nm de excitação e 420 nm de emissão e comparadas com uma curva padrão de GSH ou GSSG com valores pré- estabelecidos (0,5-10 µM). O estado REDOX foi determinado pela razão de GSH/GSSH (HISSIN e HILF, 1976).

7.2 *Níveis de tióis totais*

A quantificação das sulfidrilas é baseada na redução do 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) por tiois, gerando um derivado de cor amarela (TNB). A leitura é feita em espectrofotômetro, a 412nm. Os valores foram expressos em µmol de TNB/mg de proteína (AKSENOV; MARKESBERY,2001).

8. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

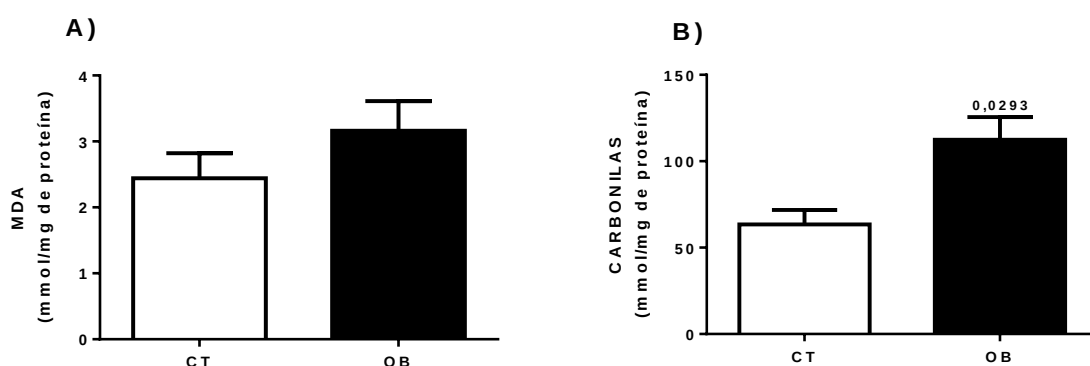
Os resultados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. Para comparação dos dados foi utilizado o teste *t de Student* para dados não pareados. O nível de significância foi mantido em 5% ($p < 0,05$) para todas as análises. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism, versão 6.0.2 para Windows.

9. RESULTADOS

Biomarcadores de estresse oxidativo

Ao analisar a peroxidação lipídica (Fig. 1A) verificamos que não houve diferenças significativas entre ambos os grupos (CT= $2,443 \pm 0,3779$ e OB= $3,162 \pm 0,4477$, $p= 0,2471$). No entanto, ao analisar a oxidação proteica (Fig. 1B), constatamos que houve um maior nível de oxidação proteica nos animais que receberam a dieta obesogênica quando comparado aos animais controle (CT= $63,49 \pm 8,352$ e OB= $112,4 \pm 13,22$, $p= 0,0293$).

Figura 1. Biomarcadores do estresse oxidativo: Níveis de malonaldeído (A) (MDA) e Carbonilas (B) no hipotálamo de ratos machos de 60 dias submetidos à dieta obesogênica durante a gestação e lactação. Valores expressos em mmol/mg de proteína. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão. N=6 para cada grupo. * $p<0,05$.

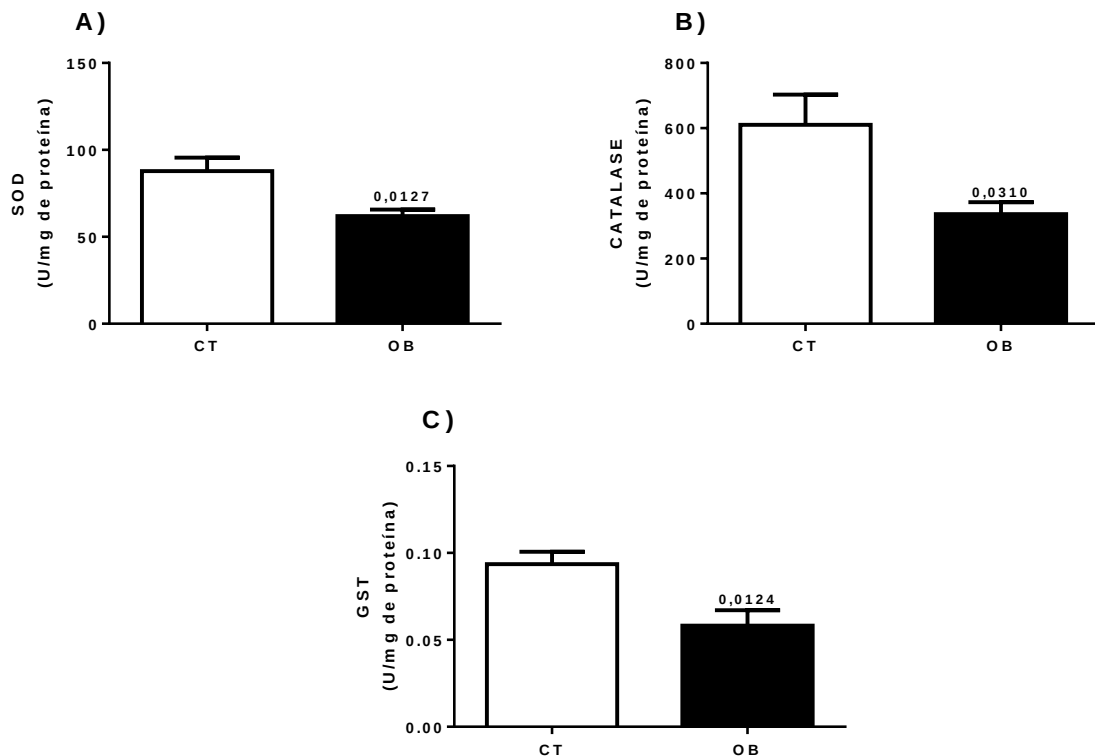


Fonte: RODRIGUES (2022)

Atividade enzimática antioxidante

No hipotálamo, observamos uma redução significativa da atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) (Fig. 2A) nos animais que receberam a dieta obesogênica se comparada a seu controle (CT= $87,80 \pm 7,700$; OB= $61,97 \pm 3,682$, $p= 0,0127$). De maneira semelhante constatamos uma diminuição na atividade da Catalase (CAT) (Fig. 2B) nos animais que foram submetidos a esse tipo de dieta (CT= $610,5 \pm 92,31$; OB= $336,2 \pm 37,13$, $p= 0,0310$). Esta redução permaneceu atividade da Glutathione S-Transferase (GST) (Fig. 2C) no grupo que foi submetido à dieta se comparado ao grupo controle (CT= $0,0936 \pm 0,007124$; OB= $0,05816 \pm 0,008933$, $p= 0,0124$).

Figura 2. Atividade antioxidante: (A) Superóxido Dismutase (SOD), (B) Catalase (CAT) e (C) Gutationa S-tranferase (GST) no hipotálamo de ratos machos de 60 dias submetidos à dieta obesogênica durante a gestação e lactação. Valores expressos em U/mg de proteína e mmol/mg de proteínas. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão. N=6 para cada grupo. * $p < 0,05$.

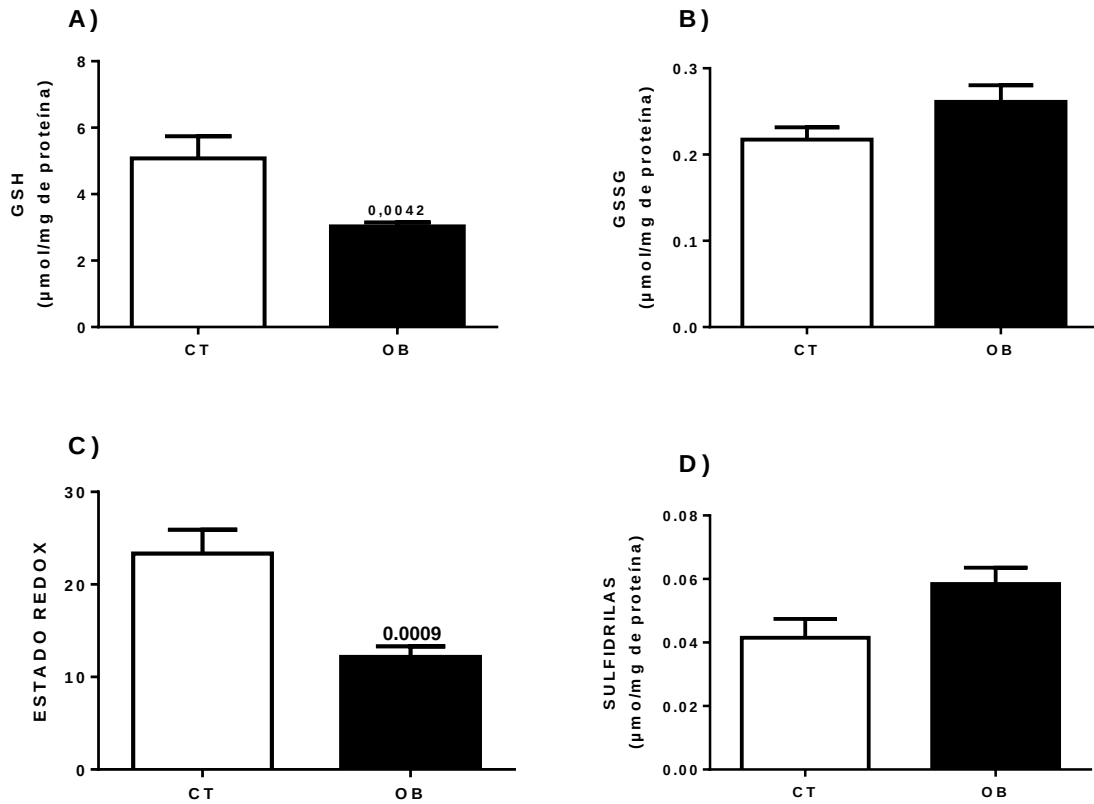


FONTE: RODRIGUES (2022)

Atividade do sistema antioxidante não enzimático

A quantificação dos níveis de glutathiona reduzida (GSH) (Fig. 3A) demonstrou-se diminuída no grupo submetido à dieta obesogênica materna quando comparado ao seu controle (CT= $5,080 \pm 0,6623$; OB= $3,031 \pm 0,1160$, $p = 0,0042$). Quanto à glutathiona oxidada (GSSG) (Fig. 3B) não apresentou diferença estatística entre os grupos (CT= $0,2173 \pm 0,01427$; OB= $0,2611 \pm 0,01919$, $p = 0,1115$). O Estado REDOX (Fig. 3C) foi significativamente prejudicado no grupo obesogênico se comparado ao seu controle (CT= $23,35 \pm 2,557$; OB= $12,16 \pm 1,167$, $p = 0,0009$). Não foram percebidas diferenças significativas entre o grupo obesogênico e o controle na quantificação do conteúdo de tióis totais (-SH) (Fig. 3D) (CT= $0,0415 \pm 0,005965$; OB= $0,05843 \pm 0,005168$, $p = 0,0696$).

Figura 3. Atividade do sistema antioxidante não enzimático: (A) Glutationa Reduzida (GSH), (B) Glutationa Oxidada (GSSG), (C) Estado REDOX, (D) Sulfidrilas no hipotálamo de ratos machos de 60 dias submetidos à dieta obesogênica durante a gestação e lactação. Valores expressos em $\mu\text{mol/mg}$ de proteína. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão. N=6 para cada grupo. ** $P \leq 0,01$, e *** $p < 0,0008$.



FONTE: RODRIGUES (2022)

10. DISCUSSÃO

Neste trabalho nos propomos a investigar no hipotálamo de ratos jovens os efeitos de uma dieta obesogênica ofertada durante a gestação e lactação, sobre o balanço oxidativo.

Uma das principais características do estresse oxidativo é o aumento marcante da peroxidação lipídica, cuja característica primordial é a ruptura da membrana e à consequente morte celular (DESAI; FARRIS; RAIO, 2014). Em estudos anteriores, a literatura aborda que a peroxidação lipídica desempenha um papel fundamental na patogênese de doenças, por exemplo, em distúrbios imunológicos (RAMANA; SRIVASTAVA; SINGHAL, 2013), doenças neurodegenerativas (SULTANA; PERLUIGI; BUTTERFIELD, 2012) e inflamação associada a doenças cardiovasculares e intestinais (SOTTERO et al., 2018; ZHONG et al., 2019). Nossos dados de lipoperoxidação (Fig 1A) não demonstraram diferença significativa entre ambos os grupos, entretanto uma tendência ao aumento no grupo que receberam a dieta obesogênica durante o desenvolvimento; diferentemente do que foi visualizado por TAN e NORHAIZAN (2019), uma vez que o consumo de uma dieta rica em gordura causou peroxidação lipídica nos animais, possivelmente, por ter havido uma potencialização da geração de EROS devido ao alto consumo de ácido graxos e carboidratos na dieta e posteriormente confirmando um quadro de estresse oxidativo. Em outro estudo, SCHUSTER et al., (2018) discutem que lesões hipocâmpais são encontradas em animais alimentados com a dieta rica em gordura, assim como JAIS e BRUNING (2017) que afirmam que a inflamação hipotalâmica é uma resposta aguda precoce a altas concentrações de ácidos graxos livres, resultando em desacoplamento da ingestão calórica e do gasto energético, promovendo excessos e ganho de peso adicional. MORALES et al., (2022) demonstraram que a adesão materna a padrões alimentares saudáveis durante a gravidez pode reduzir o dano ao DNA e a oxidação lipídica em mães e filhos.

A Carbonila é outro biomarcador do estresse oxidativo, que é formada por um átomo de oxigênio que tem uma ligação dupla com um átomo de carbono (Chemistry Library, 2022). A carbonilação de proteínas, uma das modificações de proteínas oxidativas irreversíveis mais prejudiciais, é considerada uma das principais características dos distúrbios relacionados ao estresse oxidativo (FEDOROVA; BOLLINENI; HOFFMANN, 2014). O conteúdo de carbonila de proteína é o

biomarcador mais geral e bem utilizado de dano proteico oxidativo grave. Além disso, modificações em proteínas estruturais podem causar ou agravar doenças neurodegenerativas, síndromes metabólicas e insuficiência renal crônica (DONNE et al., 2003). Nossos dados de oxidação proteica (Fig 1B) demonstraram que o grupo alimentado pela dieta obesogênica apresentaram maiores níveis de danos às proteínas. Corroborando com os nossos dados, MÉNDEZ et al., (2014) discutiram em modelos hiperlipídicos e hiperglicídicos os efeitos metabólicos e constataram que o consumo dessa dieta a longo prazo aumentou a oxidação de proteínas no plasma e no fígado.

Além disso, TAN e NORHAIZAN (2019) explanou que o acúmulo de ERO's geradas em resposta ao consumo de uma dieta hiperlipídica leva à mutação no DNA e oxidação de moléculas como proteínas, e esse acúmulo leva a desequilíbrios REDOX e estresse oxidativo (BOJKOVA; KURHALUK; WINKLEWSKI, 2021).

A fim de combater as principais espécies reativas de oxigênio fisiológicas, como o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), hidroxila ($OH^{\cdot-}$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) existem o sistema antioxidante enzimático que catalisa reações para neutralizar radicais livres e espécies reativas de oxigênio (IGHODARO; AKINLOYE, 2018). As principais enzimas responsáveis por atuar para suprimir ou prevenir a formação de espécies reativas nas células são a SOD, CAT e a GST.

A SOD é descrita como a principal enzima antioxidante contra o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) (FUKAI e USHIO-FUKAI, 2011), cuja principal função é catalisar a dismutação do superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio, sendo responsável pela regulação dos níveis basais de estresse oxidativo decorrentes da produção mitocondrial e citosólica de superóxido (TRIST et al., 2020). Além do mais, há discussões de que a deficiência na atividade de SOD 2 específica do cérebro causa morte perinatal e é essencial para a sobrevivência infantil e função neural central em camundongos (IZUO et al., 2015). Dado a importância clínica desta enzima, nossos dados demonstraram que os animais alimentados pela dieta hiperlipídica dispuseram de modulações negativas quanto à atividade da SOD se comparado ao seu controle. EMAMI et al., (2016) discutem que a dieta rica em gordura diminui a atividade da SOD no plasma de ratos. Enquanto LU et al., (2021) asseguraram que o consumo dessa dieta reduz a atividade da SOD no hipocampo de camundongos; ambos os autores corroboram com nossos achados.

Ainda no que concerne ao sistema antioxidante enzimático constatamos, ao analisar as enzimas CAT e GST, que são fundamentais na dismutação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e responsável pela detoxificação celular de compostos xenobióticos, respectivamente; que a dieta hiperlipídica conseguiu modular negativamente a atividade de ambas as enzimas nos animais alimentados pela dieta se comparado aos seus controles. Nossos dados respaldam-se em estudos que demonstraram que a atividade de CAT foi menor na prole de mães expostas a dietas hiperlipídicas em comparação com as de mães que receberam uma dieta padrão (EMILIANO et al., 2011; RESENDE et al., 2013; BRINGHENTI et al., 2015) e também diminuição significativa na atividade da enzimas GST (NOEMAN; HAMODA; BAALASH, 2011; NASCIMENTO et al., 2020). Esses dados podem sugerir que a dieta foi assimilada pela GST como nódio, uma vez que o cérebro é vulnerável aos danos oxidativo advindos do excesso de ácido graxo na dieta (CHIANESE et al., 2018; WANG; MICHAELIS, 2010).

A glutathiona reduzida (GSH) é considerada um dos mais importantes defesas não enzimática das nossas células, e sua relação com glutathiona oxidada (GSSG) pode ser utilizada como marcador dos níveis de estresse oxidativo (ZITKA et al., 2012). A GSH ao doar o seu grupamento - SH gera a GSSG como produto da reação. Sob estresse celular, os níveis de GSH caem à medida que o GSSG se acumula na célula, embora também possa reagir com o grupo sulfidríla livre de uma proteína para formar um dissulfeto misto ou ser transportado para o meio extracelular (LU, 2013). Por esse motivo a razão GSH/GSSG é considerada um dos indicadores mais eficiente do estresse oxidativo celular.

A razão da oxidação-redução é denominada como o estado REDOX que diz respeito a parâmetros metabólicos que é importantíssimo para entender o funcionamento normal e sobrevivência celular. Em nossos resultados, observamos que os níveis de GSH foram menores nos animais alimentados pela dieta rica em gordura se comparados ao seu controle. A GSSG em compensação não apresentou diferença estatística entre os grupos. Quanto ao estado REDOX intracelular visualizamos em nosso estudo que o consumo da dieta materna hiperlipídica durante a gestação e lactação prejudicou os parâmetros necessários que possibilita à célula combater os elevados níveis de EROs, podendo causar prejuízos intracelulares, afirmamos isso visto que o grupo obesogênico teve um menor nível REDOX do que o grupo controle. Semelhantemente ao nosso estudo ANDRICH et

al., (2019) constatou que a GSH muscular após uma dieta rica em gordura, mesmo em curto prazo de tratamento, estava reduzida, esses autores também mostraram que a razão GSH/GSSG estava prejudicada.

O grupo sulfidrila, ou tiol total, é um grupo com um átomo de enxofre e hidrogênio, caracterizado por um grupo funcional vistos em compostos orgânicos. Essas moléculas são cuidadosamente balanceadas para manter a homeostase REDOX em vários compartimentos celulares, proteger os organismos de estressores oxidativos e xenobióticos e participar ativamente nos processos de regulação e sinalização REDOX (ULRICH; JAKOB, 2019). Nossos dados de tióis totais demonstraram que não houve diferença significativa entre os grupos.

Em suma, nossos dados mostram que a dieta obesogênica leva a extenuação da atividade da enzima SOD, conseqüentemente, menos dismutação do ânion superóxido, este por sua vez pode vir a inibir a atividade da CAT o que levaria ao acúmulo de H_2O_2 e induz, posteriormente, o quadro de estresse oxidativo, o que em nossos dados pudemos observar pelo aumento excessivo e marcante de danos em macromoléculas, mensurado neste estudo através da oxidação de proteínas.

11. CONCLUSÃO

Portanto, diante do exposto, é possível concluir que o consumo de uma dieta obesogênica durante a gestação e lactação induz na prole modificações oxidativas no hipotálamo de ratos macho *Wistar* aos 60 dias de vida. Concluímos também que o consumo da dieta materna obesogênica pode alterar o balanço oxidativo, percebidas a partir do aumento da oxidação de proteínas e diminuição da atividade enzimática antioxidante e não enzimática nos animais alimentados pela dieta. Em vista disso, investigações futuras serão importantes para buscar o maior entendimento sobre a correlação entre dietas obesogênicas e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

AGVATEESIRI, S. **The Carbonyl Group**. Disponível em: encurtador.com.br/tvBT1. Acesso em: 4 set. 2022.

ALLEN, Shelley J; DAWBARN, David. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. **Clin Sci (Lond)**, England, v. 110, ed. 2, p. 175-191, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411894/>. Acesso em: 4 out. 2022.

ALVES, José Luiz de Brito *et al.* Short- and long-term effects of a maternal low-protein diet on ventilation, O₂/CO₂ chemoreception and arterial blood pressure in male rat offspring. **The British journal of nutrition**, England, v. 111, ed. 4, p. 606-615, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24059468/>. Acesso em: 4 ago. 2022.

ANDRICH, David E. *et al.* A Short-Term High-Fat Diet Alters Glutathione Levels and IL-6 Gene Expression in Oxidative Skeletal Muscles of Young Rats. **Front Physiol.**, Switzerland, v. 10, p. 372, 10 abr. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468044/>. Acesso em: 4 jun. 2022.

ANSARI, Mubeen A.; ROBERTS, Kelly N.; SCHEFF, Stephen W. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury. **Free Radic Biol Med.**, [s. l.], v. 45, ed. 4, p. 443-452, 15 ago. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2586827/>. Acesso em: 6 out. 2022.

BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, [s. l.], v. 23, ed. 4, p. 629-643, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/rn/a/Fvg4wkYjZPGsFs95f4chVjx/?lang=pt#>. Acesso em: 5 out. 2022.

BITTENCOURT, Aline *et al.* High fat diet-induced obesity causes a reduction in brain tyrosine hydroxylase levels and non-motor features in rats through metabolic dysfunction, neuroinflammation and oxidative stress. **Nutritional neuroscience**, England, p. 1-15, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078695/>. Acesso em: 4 maio 2022.

BRADFORD, M M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical biochemistry**, United States, v. 72, ed. 1-2, p. 248-254, 7 maio 1976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/942051/>. Acesso em: 8 maio 2022.

BRAZ, Glauber Ruda F. Serotonin modulation in neonatal age does not impair cardiovascular physiology in adult female rats: Hemodynamics and oxidative stress analysis. **Life Sciences**, Netherlands, v. 145, p. 42-50, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687449/>. Acesso em: 10 out. 2022.

BRIEGER, K *et al.* Reactive oxygen species: from health to disease. **Swiss Med Wkly**, Switzerland, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22903797/>. Acesso em: 4 out. 2022.

BRINGHENTI, Isabele *et al.* Early hepatic insult in the offspring of obese maternal mice. **Nutrition research**, New York, v. 35, ed. 2, p. 136-145, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582085/>. Acesso em: 4 out. 2022.

BUEGE, J A; AUST, S D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods in enzymology**, United States, p. 302-310, 1978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/672633/>. Acesso em: 4 out. 2022.

CHIANESE, Rosanna. Impact of Dietary Fats on Brain Functions. **Current neuropharmacology**, United Arab Emirates, v. 16, ed. 7, p. 1059, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120115/>. Acesso em: 1 set. 2022.

DALLE-DONNE, Isabella *et al.* Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. **Journal of cellular and molecular medicine**, England, v. 10, ed. 2, p. 389-406, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16796807/>. Acesso em: 31 out. 2022.

DESAI, S.N.; FARRIS, F.F.; RAY, S.D. Lipid Peroxidation. **Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)**, Inglaterra, p. 89-93, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123864543003274>. Acesso em: 22 out. 2022.

DEWITT, Thomas J.; SCHEINER, Samuel M. (Ed.). Phenotypic plasticity: functional and conceptual approaches. **Oxford University Press**, 2004.

Diet Induced Obesity - an overview | ScienceDirect Topics. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/diet-induced-obesity>. Acesso em: 24 set. 2022.

DO NASCIMENTO, Elizabeth *et al.* Consequences on anthropometry and metabolism of offspring maintenance with low-protein diet since pregnancy to adult age. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 4, p. 13111-13129, 2022.

DO NASCIMENTO, L. C. P. *et al.* Maternal exposure to high-fat and high-cholesterol diet induces arterial hypertension and oxidative stress along the gut-kidney axis in rat offspring. **Life Sciences**, v. 261, p. 118367, 15 nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882266/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

DOBBING, J. Undernutrition and the developing brain. The relevance of animal models to the human problem. **American Journal of Diseases of Children**, United States, v. 120, ed. 5, p. 411, 1970. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5474747/>. Acesso em: 17 out. 2022.

DOBBING, J; SANDS, J. Cell size and cell number in tissue growth and development. An old hypothesis reconsidered. **Archives françaises de pédiatrie**, France, v. 42, ed. 3, p. 199-203, 1985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4004482/>. Acesso em: 30 set. 2022.

DROUGARD, Anne *et al.* Impact of hypothalamic reactive oxygen species in the regulation of energy metabolism and food intake. **Frontiers in Neuroscience**, EUA, v. 9, n. 56, p. 1-12, 24 fev. 2015. DOI 10.3389/fnins.2015.00056.

EMAMI, Seyed Reza *et al.* Impact of eight weeks endurance training on biochemical parameters and obesity-induced oxidative stress in high fat diet-fed rats. **J Exerc Nutrition Biochem**, Coreia do Sul, v. 20(1), p. 29–35, 16 mar. 2016. DOI 10.20463/jenb.2016.03.20.1.5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899893/>. Acesso em: 19 set. 2022.

EMILIANO, Andréa Fernandes *et al.* Metabolic disorders and oxidative stress programming in offspring of rats fed a high-fat diet during lactation: effects of a vinifera grape skin (ACH09) extract. **Journal of cardiovascular pharmacology**, United States, v. 58, ed. 3, p. 319-328, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21697730/>. Acesso em: 29 set. 2022.

FALL, Caroline H D. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. **Indian journal of pediatrics**, India, v. 80, p. 13-20, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22829248/>. Acesso em: 7 out. 2022.

FAZZI, Caterina *et al.* Sedentary behaviours during pregnancy: a systematic review. **The international journal of behavioral nutrition and physical activity**, England, v. 14, ed. 1, 16 mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298219/>. Acesso em: 14 jan. 2022.

FEDOROVA, Maria; BOLLINENI, Ravi Chand; HOFFMANN, Ralf. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. **Mass spectrometry reviews**, United States, v. 33, ed. 2, p. 79-97, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23832618/>. Acesso em: 6 out. 2022.

FERNANDES, D. J. *et al.* Exposure to maternal high-fat diet induces extensive changes in the brain of adult offspring. **Translational Psychiatry**, United States, v. 11, 2 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01274-1>

FIRST THINGS FIRST. **Brain Development - First Things First**. Disponível em: <https://www.firstthingsfirst.org/early-childhood-matters/brain-development/>.

FUKAI, T.; USHIO-FUKAI, M. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases. **Antioxidants & Redox Signaling**, England, v. 15, n. 6, p. 1583–1606, 15 set. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21473702/>. Acesso em: 6 out. 2022.

GLUCKMAN, P D; HANSON, M A; BUKLIJAS, T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. **J Dev Orig Health Dis**, Inglaterra, v. 1, ed. 1, p. 6-18, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25142928/>. Acesso em: 7 out. 2022.

HAFNER, H. *et al.* Lactational High-Fat Diet Exposure Programs Metabolic Inflammation and Bone Marrow Adiposity in Male Offspring. **Nutrients**, v. 11, n. 6, p. 1393, 21 jun. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234301/>. Acesso em: 7 out. 2022.

HISSIN, P J; HILF, R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. **Analytical biochemistry**, United States, v. 74, ed. 1, p. 214-226, 1976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/962076/>. Acesso em: 29 ago. 2022.

IGHODARO, O.M.; AKINLOYEB, O.A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. **Alexandria Journal of Medicine**, Alexandria, Egito., v. 54, ed. 4, p. 287-293, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090506817301550#f0005>. Acesso em: 19 set. 2022.

IZUO, Naotaka *et al.* Brain-Specific Superoxide Dismutase 2 Deficiency Causes Perinatal Death with Spongiform Encephalopathy in Mice. **Oxid Med Cell Longev**, United States, [s.

/], 2 ago. 2015. DOI 10.1155/2015/238914. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537744/>. Acesso em: 19 set. 2022.

JOSEPH, J A *et al.* Age-related neurodegeneration and oxidative stress: putative nutritional intervention. **Neurologic clinics**, United States, v. 16, ed. 3, p. 747-755, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9666048/>. Acesso em: 16 out. 2022.

KAMAT, Chandrashekhar D *et al.* Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges. *J Alzheimers Dis*, Oklahoma City, EUA, v.3, p. 473-493, 15 nov. 2008. Disponível em: DOI 10.3233/jad-2008-15314. Acesso em: 16 out. 2022.

KEDING, Gudrun. Nutrition Transition in Rural Tanzania and Kenya. **World review of nutrition and dietetics**, Switzerland, p. 68-81, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27198465/>. Acesso em: 29 ago. 2022.

KOLB, Bryan; GIBB, Robbin. Brain Plasticity and Behaviour in the Developing Brain. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, Canadá, n. 4, p. 265-276, 20 nov. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC322570/>. Acesso em: 7 out. 2022.

KOSAKA, Satoko; UMEZAKI, Masahiro. A systematic review of the prevalence and predictors of the double burden of malnutrition within households. **The British journal of nutrition**, England, v. 117, ed. 8, p. 1118-1127, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514987/>. Acesso em: 29 jan. 2022.

KOTHARI, V. *et al.* High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, Netherlands, v. 1863, n. 2, p. 499–508, fev. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27771511/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

LABBAN, R. S. M. *et al.* High-fat diet-induced obesity and impairment of brain neurotransmitter pool. **Translational neuroscience**, Germany v. 11, n. 1, p. 147–160, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33312720/>. Acesso em: 29 jun. 2022.

LAIGHT, D. W. *et al.* F2- isoprostane evidence of oxidant stress in the insulin resistant, obese Zucker rat: effects of vitamin E. **Eur J Pharmacol**. Amsterdam, North Holland. v. 377, p.89–92, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10448931/>. Acesso em: 29 out. 2022.

LASKER, S. *et al.* High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. **Scientific Reports**, England, v. 9, n. 1, p. 20026, 27 dez. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31882854/>. Acesso em: 09 out. 2022.

LEE, H.-S. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. **Nutrients**, Switzerland, v. 7, n. 11, p. 9492–9507, 2015.

LENROOT, RHOSHIEL K.; GIEDD, AY N. The changing impact of genes and environment on brain development during childhood and adolescence: Initial findings from a neuroimaging study of pediatric twins. **Development and Psychopathology**, Nova York, NY, v. 20, ed. 4, p. 1161–1175, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2892674/>. Acesso em: 7 out. 2022.

LEVINE, R. L., D et al.;Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. **Methods Enzymol**, United States, 186: 464-478 (1990). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1978225/>. Acesso em: 8 out. 2022

LU, B. Mitochondrial Dynamics and Neurodegeneration. **Current neurology and neuroscience reports**, United States, v. 9, n. 3, p. 212–219, 1 maio 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348710/>. Acesso em: 5 out. 2022

LU, Ping *et al.* High fat suppresses SOD1 activity by reducing copper chaperone for SOD1 associated with neurodegeneration and memory decline Author links open overlay panel. **Life Sciences**, Netherlands, v. 272, 1 maio 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119243>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320521002289>. Acesso em: 19 set. 2022.

LU, S. C. Glutathione synthesis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, Netherlands, v. 1830, n. 5, p. 3143–3153, maio 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995213/>. Acesso em: 19 set. 2022.

MATEOS-APARÍCIO, Pedro; RODRÍGUEZ-MORENO , Antonio. The Impact of Studying Brain Plasticity. **Front Cell Neurosci** , Lausanne, Switzerland, v. 13, 27 fev. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30873009/>. Acesso em: 7 out. 2022.

MATTSON, Mark P et al. Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms. **Journal of Neurochemistry**, USA, ano 84, p. 417–431, 23 jan. 2003. DOI 10.1046 / j.1471-4159.2003.01586.x. Acesso em: 7 out. 2022.

MAZON, Janaína Niero *et al.* The impact of obesity on neurodegenerative diseases. **Life sciences**, Netherlands, v. 182, p. 22-28, 1 ago. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28583368/>. Acesso em: 23 ago. 2022.

MELO, Maria Edna. 10 COISAS QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE OBESIDADE. SP, 15 abr. 2021. **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM**. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/10-coisas-que-voce-precisa-saber-sobre-obesidade/>. Acesso em: 23 ago. 2022.

MÉNDEZ, L. et al. Protein carbonylation associated to high-fat, high-sucrose diet and its metabolic effects. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, United States, v. 25, n. 12, p. 1243–1253, 1 dez. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282656/>. Acesso em: 24 ago. 2022.

MISRA, H. P. and I. FRIDOVICH;The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase; **J Biol Chem**, United States, 247(10): 3170-3175. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4623845/>. Acesso em: 24 ago. 2022.

MITCHELL , A J; DUNN, Geoffrey A; SULLIVAN, Elinor L. The Influence of Maternal Metabolic State and Nutrition on Offspring Neurobehavioral Development: A Focus on Preclinical Models. **Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging**., United States, v. 7, ed. 5, p. 450-460, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34915175/>. Acesso em: 7 out. 2022.

MORALES, E. et al. Dietary patterns in pregnancy and biomarkers of oxidative stress in mothers and offspring: The NELA birth cohort. **Frontiers in nutrition**, Switzerland, v. 9, p. 869357, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35495932/>. Acesso em: 8 out. 2022.

MORGAN, J.; ROBINSON, D.; ALDRIDGE, J. Parenting stress and externalizing child behaviour. **Child & Family Social Work**, EUA, v. 7, ed. 3, p. 219-225, 7 out. 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2206.2002.00242.x>. Acesso em: 7 out. 2022.

MORGANE, P. J.; MOKLER, D. J.; GALLER, J. R. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, United States, v. 26, n. 4, p. 471- 83, jun. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204193/>. Acesso em: 7 out. 2022.

MORGANE, P.J. et al. The effects of protein malnutrition on the developing central nervous system in the rats. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. United States, v. 2, p. 137 - 230, 1978. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0149763478900593>. Acesso em: 7 out. 2022.

MOURA FREITAS, C. et al. Mitochondrial impairment following neonatal overfeeding: A comparison between normal and ischemic-reperfused hearts. **Biochemistry & Molecular Biology**, EUA, v. 120, n. 5, p. 7341–7352, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10974644>. Acesso em: 1 out. 2022.

NOEMAN, S. A.; HAMOODA, H. E.; BAALASH, A. A. Biochemical Study of Oxidative Stress Markers in the Liver, Kidney and Heart of High Fat Diet Induced Obesity in Rats. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, England, v. 3, n. 1, 3 ago. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812977/>. Acesso em: 1 set. 2022.

PARENTING FOR BRAIN. **Critical Period In Brain Development - Parenting For Brain**. Disponível em: <<https://www.parentingforbrain.com/critical-period/>>. Acesso em: 1 set. 2022.

PEDROZA, A. et al. A maternal low-protein diet and neonatal overnutrition result in similar changes to glomerular morphology and renal cortical oxidative stress measures in male Wistar rats. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, Canada, v. 44, n. 2, p. 164–171, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058348/>. Acesso em: 1 set. 2022.

PIGLIUCCI M., 2001. Plasticidade Fenotípica: Além da Natureza e Criação: Sínteses em Ecologia e Evolução. **Johns Hopkins University Press**, Baltimore. Disponível em: <https://philpapers.org/rec/PIGPPB>. Acesso em: 1 set. 2022.

PLOTSKY, P. M. and M. J. MEANEY; Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats; **Brain Res Mol Brain Res**, Netherlands, 18(3): 195-200 (1993). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8497182/>. Acesso em: 2 set. 2022.

S. J. Baloyannis, J. O. Gordeladze (Eds.) Hypothalamus in Health and Diseases. London, United Kingdom, **IntechOpen**, 2018 [Online]. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/6331> doi: 10.5772/intechopen.69694. Acesso em: 2 set. 2022.

POPKIN, B. M.; NG, S. W. The nutrition transition to a stage of high obesity and noncommunicable disease prevalence dominated by ultra-processed foods is not

inevitable. Obesity reviews: an official **journal of the International Association for the Study of Obesity**, England, v. 23, n. 1, p. e13366, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34632692/>. Acesso em: 8 set. 2022.

QUAN, Helong et al. Exercise, redox system and neurodegenerative diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, Netherlands, v. 1866, ed. 10, 1 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222542/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

RAMANA, K. V.; SRIVASTAVA, S.; SINGHAL, S. S. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, United States, v. 2013, p. 1–3, 2013. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3835913/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3835913/). Acesso em: 4 nov. 2022.

RANI, Vibha et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. **Life Scienc**, Netherlands, v. 148, p. 183-193, 1 mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851532/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

REZNICK, A.Z. and Packer, L. (1994) Oxidative damage to proteins Spectrophotometric method for carbonyl assay. **Methods in Enzymology**, United States, v. 233, p. 357-363. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8015470/>. Acesso em: 27 set. 2022.

RIBAROFF, G. A. et al. Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. **Obesity Reviews**, England, v. 18, n. 6, p. 673–686, 30 mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434919/>. Acesso em: 27 set. 2022.

RODRIGUEZ, A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. **Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines**, England, v. 51, n. 2, p. 134–143, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674195/>. Acesso em: 28 set. 2022.

ROFF, D. Phenotypic Evolution — A Reaction Norm Perspective. **Heredity**, v. 82, n. 3, p. 344–344, mar. 1999.

SANTANA, D. F. et al. Maternal Protein Restriction in Two Successive Generations Impairs Mitochondrial Electron Coupling in the Progeny's Brainstem of Wistar Rats From Both Sexes. **Frontiers in Neuroscience**, Switzerland, v. 13, 14 mar. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930735/>. Acesso em: 28 jul. 2022.

SAYRE, L. M.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Oxidative Stress and Neurotoxicity. **Chemical Research in Toxicology**, Switzerland, v. 21, n. 1, p. 172–188, jan. 2008. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx700210j>. Acesso em: 28 jul. 2022.

SCHUSTER, F. et al. Telmisartan prevents diet-induced obesity and preserves leptin transport across the blood-brain barrier in high-fat diet-fed mice. **Pflugers Archiv: European Journal of Physiology**, Germany, v. 470, n. 11, p. 1673–1689, 1 nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978352/>. Acesso em: 1 jul. 2022.

SERAVALLE, G.; GRASSI, G. Obesity and hypertension. **Pharmacological Research**, Milão, Itália, v. 122, p. 1–7, ago. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532816/>. Acesso em: 1 mai. 2022.

SG, Bouret. Nutritional programming of hypothalamic development: critical periods and windows of opportunity. *International Journal of Obesity Supplements*, Los Angeles, USA, p.

1-6, 11 dez. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4850605/>. Acesso em: 1 mai. 2022.

SILVEIRA, Patrícia P. et al. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). **Jornal de Pediatria [online]**. Brazil, 2007, v. 83, n. 6 [Acessado 4 Novembro 2022], pp. 494-504. Disponível em: <<https://doi.org/10.2223/JPED.1728>>. Epub 28 Jan 2008. ISSN 1678-4782. Acesso em: 04. Nov. 2022.

SOUSA, Carolina; OLINDA, Ricardo; PEDRAZA, Dixis; Prevalence of stunting and overweight/obesity among Brazilian children according to different epidemiological scenarios: systematic review and meta-analysis. **Sao Paulo Medical Journal**, Brazil, [online]. 2016, v. 134, n. 03, pp. 251-262, Disponível em: <https://www.scielo.br/j/spmj/a/BBCBvkftQNpDYKRqzzz7DXD/?lang=en#>. Acesso em: 4 nov. 2022.

SOUZA, C G et al. Highly palatable diet consumption increases protein oxidation in rat frontal cortex and anxiety-like behavior. **Life Sciences**, EUA, v. 81, ed. 3, p. 198-203, 27 jun. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17574275/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

SWINBURN, B; EGGER, G; RAZA, F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. **Preventive medicine**, United States, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10600438/>. Acesso em: 5 out. 2022.

TALGE, N. M., C. Neal, V. Glover, T. R. Early Stress, F. Prevention Science Network, C. Neonatal Experience on and H. Adolescent Mental; Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?; **J Child Psychol Psychiatry**, England, 48(3-4): 245-261 (2007). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355398/>. Acesso em: 5 out. 2022.

TAN, B. L.; NORHAIZAN, M. E. Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. **Nutrients**, Switzerland, v. 11, n. 11, p. 2579, 25 out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731503/>. Acesso em: 19 set. 2022.

TRIST, Benjamin G. *et al.* Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic. **Angewandte Chemie**, Germany, v. 60, ed. 17, 6 mar. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.202000451>. Acesso em: 19 set. 2022.

ULRICH, K.; JAKOB, U. The role of thiols in antioxidant systems. **Free Radical Biology and Medicine**, United States, v. 140, p. 14–27, ago. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201851/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

VICKERS, M. H. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. **Nutrients**, Switzerland, v. 6, n. 6, p. 2165–2178, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24892374/>. Acesso em: 5 nov. 2022.

WANG, G. et al. Epigenetics and early life origins of chronic noncommunicable diseases. **The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine**, United States, v. 52, n. 2 Suppl 2, p. S14-21, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332566/>. Acesso em: 5 nov. 2022.

WANG, J. et al. High-fat diet induces metabolic syndrome in mice and its influence on intestinal development, liver function and intestinal microbiota. **Journal of Hygiene Research**, China, v. 50, n. 1, p. 93–99, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/33517968>. Acesso em 6 dez. 2021.

WANG. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Switzerland, 2010; v. 2, n. 12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20552050/>. Acesso em: 4 nov.2022.

WATERLAND, R. A. GARZA, C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. **Am. J. Clin. Nutr.** Bethesda, Md. v. 69, n. 2, p. 179-97, 1999. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/69/2/179/4694116>. Acesso em: 4 nov.2022.

WHITMAN, Douglas W. et al. Phenotypic plasticity of insects: mechanisms and consequences. **Science Publishers**, Inc., 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.

ZENG, H. et al. High-fat diet induces cardiac remodelling and dysfunction: assessment of the role played by SIRT 3 loss. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, England, v. 19, n. 8, p. 1847–1856, 17 mar. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25782072/>. Acesso em: 4 nov.2022.

ZHANG, Xiaochun et al. High dietary fat induces NADPH oxidase-associated oxidative stress and inflammation in rat cerebral cortex. **Experimental Neurology**, USA, n. 191, p.318–325, 9 dez. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15649487/>. Acesso em: 4 mai. 2022.

ZHONG, S. et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. **Free Radical Biology and Medicine**, United States, v. 144, p. 266–278, nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946962/>. Acesso em: 6 mai. 2022.

ZHU, T. et al. Modulation of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases: An Insight Into Prion Diseases. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Switzerland, v. 10, 5 nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30455640/>. Acesso em: 5 jan. 2022.

ZITKA, O. et al. Redox status expressed as GSH:GSSG ratio as a marker for oxidative stress in paediatric tumour patients. **Oncology Letters**, Greece, v. 4, n. 6, p. 1247–1253, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506742/>. Acesso em: 5 jan. 2022.