



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA**

**SUELLEN CRISTINA BARBOSA DE AMORIM**

**TÍTULO: DIETA MATERNA HIPERLIPÍDICA ENRIQUECIDA COM  
ÔMEGA 3: MELHORA NO DESBALANÇO OXIDATIVO E MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS.**

**VITÓRIA DE SANTO ANTÃO**

**2025**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO ACADÊMICO DA VITÓRIA**  
**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**SUELLEN CRISTINA BARBOSA DE AMORIM**

**TÍTULO: DIETA MATERNA HIPERLIPÍDICA ENRIQUECIDA COM  
ÔMEGA 3: MELHORA NO DESBALANÇO OXIDATIVO E MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS.**

TCC apresentado ao Curso de graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

**Orientador(a):** João Henrique da Costa Silva

**Coorientador(a):** Aiany Cibelle Simões Alves

**VITÓRIA DE SANTO ANTÃO**

**2025**

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

Amorim, Suellen Cristina Barbosa de.

Dieta materna hiperlipídica enriquecida com ômega 3: melhora no desbalanço oxidativo e marcadores inflamatórios. / Suellen Cristina Barbosa de Amorim. - Vitória de Santo Antão, 2025.

64p. : il., tab.

Orientador(a): João Henrique da Costa Silva

Coorientador(a): Aiany Cibelle Simões Alves

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Nutrição - Bacharelado, 2025.

Inclui referências, anexos.

1. plasticidade fenotípica. 2. dieta hiperlipídica. 3. ácido alfa-linolênico. 4. marcadores inflamatórios. I. Silva, João Henrique da Costa . (Orientação). II. Alves, Aiany Cibelle Simões . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

SUELLEN CRISTINA BARBOSA DE AMORIM

**TÍTULO: DIETA MATERNA HIPERLIPÍDICA ENRIQUECIDA COM  
ÔMEGA 3: MELHORA NO DESBALANÇO OXIDATIVO E MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS.**

TCC apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico da Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 17/03/2025

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Aiany Cibelle Simões Alves  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Renata Emmanuele Assunção Santos  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Reginaldo Correia da Silva Filho  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dedico esse trabalho à todos que estiveram ao meu lado ao longo da minha trajetória acadêmica. Àqueles que me apoiaram, incentivaram e acreditaram em mim, tornando este sonho possível.

## AGRADECIMENTOS

A Deus pela sabedoria de discernir acerca do melhor caminho a seguir, pela resiliência para aceitar os seus desígnios e pela persistência de seguir em frente mesmo diante de tantos obstáculos.

Aos meus familiares, especialmente aos meus pais, Clodoaldo Alves e Claudia Micheline, que, apesar de não terem concluído o ensino fundamental, sempre me incentivaram a buscar o conhecimento e me mostraram que os estudos seriam a chave para um futuro melhor. À minha mãe, por todo amor, carinho e cuidado dedicados a mim ao longo de minha vida, sendo um pilar incondicional de apoio. Ao meu pai, que esteve presente na minha aprovação no vestibular e acompanhou o início desta trajetória, mas que infelizmente não poderá testemunhar fisicamente a realização deste sonho (de me ver sendo a primeira graduada, em ensino superior da família).

Aos meus irmãos, Caio Henrique e Grasiela Elen, que são meus companheiros de vida desde o momento em que nasci, e acompanharam de perto toda minha trajetória.

Ao meu namorado, Neto Moura, por ser um companheiro excepcional que me acompanhou em cada passo desta jornada. Seu apoio, paciência e carinho foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Agradeço pela compreensão nos dias mais difíceis, pelo incentivo constante e pela força que você me deu. Seu amor e presença tornaram essa conquista ainda mais especial, e sou profundamente grata por poder dividir este momento com você.

Ao meu primo, Tiago Luiz, que sempre se orgulhou de mim e me incentivou a seguir firme nos meus objetivos. Seu apoio constante e suas palavras de motivação foram fundamentais para me lembrar do meu potencial e me impulsionar a acreditar que sou capaz de conquistar tudo o que almejo.

Às minhas amigas, que estiveram comigo em todos os momentos, seja nas alegrias ou nas dificuldades. Às amigas de faculdade, em especial Anna Bheatriz, Irlen Lillianne, Maria Emanuelle, Nathalia Lúcia, Priscila Sales e Rubia Rayane, que compartilharam comigo os desafios acadêmicos e as vitórias, sempre oferecendo palavras de incentivo e apoio. A cada uma de vocês, sou imensamente grata por me ajudarem a seguir em frente e por tornarem essa caminhada mais leve e cheia de significado. Às amigas de infância, Anna Rita e Myllena Silva, que me conhecem desde o ensino fundamental e continuam me apoiando incondicionalmente, mesmo com a distância e o tempo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva, agradeço por toda orientação que recebi ao longo desta jornada. Sou imensamente grata pela oportunidade de integrar seu grupo de pesquisa, pela confiança depositada em mim e por todo o apoio oferecido. Sua contribuição foi fundamental para o meu amadurecimento pessoal e científico.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Aiany Cibelle Simões Alves, expresse meu sincero e profundo agradecimento pelo empenho, dedicação e delicadeza com que me orientou ao longo dessa jornada. Sua orientação

foi excepcional, e sou extremamente grata pela confiança, apoio, conselhos valiosos, paciência e palavras de incentivo.

À equipe do Projeto Ômega 3, expresso meu agradecimento pela colaboração e contribuição no desenvolvimento dos experimentos..

À banca examinadora da defesa do meu TCC agradeço pelo tempo dedicado à avaliação deste trabalho e pela presença de cada um de vocês. Agradeço, especialmente, pelas sugestões e contribuições, que certamente enriqueceram e aprimoraram a qualidade do meu projeto.

A todos, meu muito obrigada por acreditarem em mim e estarem ao meu lado, fazendo dessa jornada algo ainda mais especial.

“Se as coisas são inatingíveis... ora! Não é motivo para não querê-las... Que tristes os caminhos, se não fora A presença distante das estrelas!”

**Mário Quintana.**

## RESUMO

A ingestão de Dieta Hiperlipídica durante a gestação e lactação tem sido associada ao aumento do risco de desenvolvimento de distúrbios metabólicos na prole adulta. Investigamos se o enriquecimento com ômega-3 à dieta hiperlipídica é capaz de atenuar as alterações metabólicas e o aumento de marcadores inflamatórios resultantes do consumo da mesma. As ratas Wistar foram alimentadas com dieta controle (C: 19% de lipídios e razão  $\omega 6:\omega 3 = 12,66$ ), HL (HL: 33% lipídios e razão  $\omega 6:\omega 3 = 21,22$ ) ou HL enriquecida com ômega-3 (HL $\omega 3$ : 33% de lipídios e razão  $\omega 6:\omega 3 = 9,45$ ) durante a gestação e lactação e seus filhotes machos foram avaliados no 1º, 7º, 14º, 21º, 30º, 90º e 300º dia de vida. Foram avaliados o consumo alimentar da prole, medidas murinométricas e estresse oxidativo e marcadores inflamatórios no fígado. A comparação dos grupos foi feita através da ANOVA one-way e foi considerado  $p < 0,05$  como significativo. O grupo HL apresentou maior peso corporal (PC) no 1º dia de vida. Ambos os grupos HL e HL $\omega 3$  apresentaram maior PC no 7º e 14º dia. Quanto a circunferência abdominal (CA), o HL e HL $\omega 3$  apresentaram maior CA no 1º dia. No entanto, a partir do 7º dia, o HL $\omega 3$  apresentou CA semelhante ao C nas idades avaliadas. O HL apresentou dislipidemia e hiperglicemia no 22º e 90º dia e o HL $\omega 3$  apresentou menores valores no perfil lipídico e glicêmico. O HL $\omega 3$  apresentou níveis mais baixos de ALT aos 22 dias de idade, quando comparado ao HL. Na idade de 30 dias, somente o HL apresentou maior valor de LDL. O grupo HL $\omega 3$  exibiu uma melhor resposta antioxidante e menor expressão gênica de marcadores inflamatórios no fígado. Em geral, nosso estudo demonstra que o consumo de dieta materna HL enriquecida com ômega-3 é capaz de atenuar ou prevenir prejuízos metabólicos induzidos pela dieta hiperlipídica até o início da idade adulta, mas não em idades mais tardias.

**Palavras-chave:** plasticidade fenotípica; dieta hiperlipídica; ácido alfa-linolênico; marcadores inflamatórios.

## ABSTRACT

The intake of a high-fat diet during pregnancy and lactation has been associated with an increased risk of developing metabolic disorders in adult offspring. We investigated whether enriching a high-fat diet with omega-3 is capable of attenuating the metabolic changes and the increase in inflammatory markers resulting from its consumption. Wistar rats were fed a control diet (C: 19% lipids and  $\omega 6:\omega 3$  ratio = 12.66), HL (HL: 33% lipids and  $\omega 6:\omega 3$  ratio = 21.22) or HL enriched with omega-3 (HL $\omega 3$ : 33% lipids and  $\omega 6:\omega 3$  ratio = 9.45) during gestation and lactation and their male offspring were evaluated on the 1st, 7th, 14th, 21st, 30th, 90th and 300th day of life. The food consumption of the offspring, murinometric measurements and oxidative stress and inflammatory markers in the liver were evaluated. The groups were compared through one-way ANOVA and  $p < 0.05$  was considered significant. The HL group had higher body weight (BW) on the 1st day of life. Both HL and HL $\omega 3$  groups presented higher WC on the 7th and 14th day. Regarding abdominal circumference (AC), HL and HL $\omega 3$  presented higher AC on the 1st day. However, from the 7th day onwards, HL $\omega 3$  presented AC similar to C at the ages evaluated. HL presented dyslipidemia and hyperglycemia on the 22nd and 90th day and HL $\omega 3$  presented lower values in the lipid and glycemic profile. HL $\omega 3$  presented lower ALT levels at 22 days of age, when compared to HL. At the age of 30 days, only HL presented higher LDL value. The HL $\omega 3$  group exhibited a better antioxidant response and lower gene expression of inflammatory markers in the liver. Overall, our study demonstrates that consumption of a maternal HL diet enriched with omega-3 is capable of attenuating or preventing metabolic impairments induced by a high-fat diet until early adulthood, but not at later ages.

**Keywords:** phenotypic plasticity; high-fat diet; alpha-linolenic acid; inflammatory markers.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1-</b> Representação do balanço no estresse oxidativo .....	<b>20</b>
<b>Figura 2 -</b> Desenho experimental de acordo com o período de avaliação da prole de machos <i>Wistar</i> submetidos à dieta Controle (19% de lipídios), HL (33% de lipídios) e HL $\omega$ 3 (33% de lipídios enriquecida com ômega-3) durante a gestação e lactação .....	<b>27</b>
<b>Figure 3 -</b> Avaliação do estresse oxidativo e da resposta antioxidante do fígado de ratos submetidos à dieta Controle, HL ou HL $\omega$ 3 durante a gestação e lactação aos 90 e 300 dias de vida.....	<b>39</b>
<b>Figura 4 -</b> Avaliação da expressão gênica por RT-PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR) do fígado de ratos submetidos à dieta Controle, HL ou HL $\omega$ 3 durante a gestação e lactação aos 90 e 300 dias de vida.....	<b>42</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Composição quanto aos ingredientes das dietas experimentais.....	28
Tabela 2	Composição percentual de ácidos graxos quanto à presença de dupla ligação na cadeia carbônica nas dietas experimentais formulada.....	29
Tabela 3	Sequência de primers que foi utilizado para a realização do qRT-PCR.....	34
Tabela 4	Consumo alimentar em gramas, calorias e macronutrientes e coeficiente de eficiência alimentar após o desmame da prole de ratos submetidos à dieta Controle (C), Hiperlipídica (HL) e Hiperlipídica enriquecida com ômega-3 (HL $\omega$ 3) durante a gestação e lactação.....	35
Tabela 5	Parâmetros murinométricos da prole de ratos cujas mães foram alimentadas com dieta controle (C), dieta hiperlipídica (HL) e dieta hiperlipídica enriquecida com ômega-3 (HL $\omega$ 3) durante a gestação e lactação.....	37

## LISTA DE ABREVIÇÕES

AGL	Ácidos graxos livres
AGS	Ácidos graxos saturados
AIN- 93	<i>American Institute of Nutrition</i> (em inglês).
C	Controle
CAT	Catalase
CT	Colesterol total
DHA	Ácido docosaexahenóico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
FAS	Fatty acid synthase (em inglês); Ácido graxo sintase
HDL	<i>Do inglês</i> , Lipoproteína de alta Densidade
HL	Hiperlipídica (com alto teor em ácidos graxos saturados)
HL $\omega$ 3	Hiperlipídica enriquecida com ômega 3
IL	Interleucina
LA	<i>Linoleic acid</i> (em inglês); Ácido linoleico
LDL	<i>Do inglês</i> , Lipoproteína de baixa Densidade
MDA	Malondialdeído
PCR-as	Proteína C-reativa de alta sensibilidade
PT	Proteínas totais

PUFA	Do inglês, Ácidos graxos poli-insaturados
PUFAS-L	Do inglês, Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa
RNA <sub>m</sub>	RNA mensageiro
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
SREBP	Do inglês de Proteína reguladora de ligação ao elemento esterol
TG	Triglicerídeos
TNF- $\alpha$	Sigla em inglês de Fator de necrose tumoral- $\alpha$
VLDL	Sigla em inglês de Lipoproteína de muito baixa densidade
$\omega$ -3	Ômega 3
$\omega$ -6	Ômega 6

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>18</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO NA LITERATURA</b>	<b>20</b>
4.1	Ambiente perinatal, Nutrição e Plasticidade Fenotípica	20
4.2	Dieta hiperlipídica materna e seus efeitos sobre o metabolismo e crescimento da prole	22
4.3	Dieta hiperlipídica e seu impacto sobre o estresse oxidativo	24
4.4	Influência da dieta hiperlipídica sobre a inflamação e alterações metabólicas	26
4.5	Ômega 3: Benefícios para a saúde	28
4.6	Ômega ( $\omega$ )-3 como estratégia nutricional em dietas hiperlipídicas	29
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>55</b>
	<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA</b>	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No início do desenvolvimento, que inclui a gestação e a amamentação, o organismo em desenvolvimento é extremamente suscetível às influências do meio ambiente (Capra et al., 2013). A literatura acadêmica enfatiza essas etapas como etapas cruciais do desenvolvimento (Capra et al., 2013). Nesse contexto, a teoria das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença (Developmental Origins of Health and Disease - DOHaD) propõe que os estímulos recebidos nas fases iniciais da vida influenciam o desenvolvimento de órgãos e sistemas, impactando a saúde ao longo de toda a vida (Barker, 2007). Sendo assim, a nutrição materna tem um papel crucial na saúde fetal e no crescimento neonatal. A composição e a variedade dos nutrientes consumidos durante a gravidez impactam diretamente na formação e no desenvolvimento do feto, afetando tanto na saúde ao nascer quanto no seu desenvolvimento futuro.

Dietas com alta densidade energética, mas deficientes em micronutrientes, são um padrão alimentar predominante no Ocidente (Rizzello et al., 2019). No Brasil, informações da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) apontam para um estilo de vida marcado pelo elevado consumo de carnes e produtos industrializados. Isso leva a uma alimentação rica em gorduras saturadas e trans, açúcares simples, sódicos e aditivos alimentares, mas pobre em fibras e micronutrientes (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019). Pesquisas evidenciam que o consumo de uma dieta hiperlipídica em fases críticas da vida, como gestação e lactação, está associado a um maior risco de desenvolvimento de obesidade (Desai et al., 2020), DM2 (Murabayashi et al., 2013), HAS (Guberman et al., 2013) e síndrome metabólica (Desai et al., 2014) na prole. É visto que uma dieta materna com alto teor de gorduras pode aumentar os níveis de ácidos graxos livres (AGL) na circulação, promovendo a ativação de vias inflamatórias e elevando o risco de inflamação crônica na prole (Gruber et al., 2015).

Estudos sugerem que o consumo adequado de nutrientes cruciais, como proteínas, vitaminas, minerais e ácidos graxos ômega-3, durante a gestação, pode diminuir o risco de complicações neonatais, como parto antecipado, baixo peso ao

nascer e malformações congênitas (Amaral, 2024). Outros estudos realizados por Howie et al. (2012) sugerem que o estado nutricional durante a gravidez e a amamentação tem um papel crucial na determinação do fenótipo metabólico da prole. A nutrição da mãe antes e durante a gravidez afeta a saúde do bebê tanto a curto quanto a longo prazo. Desse modo, para um crescimento fetal saudável, é crucial que o organismo em desenvolvimento obtenha os nutrientes necessários em detalhes específicos durante o processo de maturação (Delbaere K, 2010).

Nosso estudo propôs verificar se ratos provenientes de mães que consumiram dieta hiperlipídica enriquecida com ômega-3 durante a gestação e lactação, apresentam uma diminuição dos níveis de biomarcadores do estresse oxidativo no tecido hepático, como o malondialdeído (MDA), quando comparado ao grupo submetido à dieta materna hiperlipídica, sem enriquecimento com ômega-3. Considerando que o estresse oxidativo e a sinalização de vias inflamatórias estão intimamente inter-relacionados (Morgan e Liu, 2011), também buscamos validar se o enriquecimento com ômega-3 demonstra melhorar a capacidade antioxidante, prejudicada pela dieta com alto teor de ácidos graxos saturados, com aumento dos níveis de enzimas antioxidantes, a superóxido dismutase (SOD) e a glutathione S-transferase (GST) (Birben et al., 2012), pressupondo que o enriquecimento com  $\omega$ -3 de dieta hiperlipídica, na proporção adequada, será capaz de reverter ou minimizar os danos ocasionados pelo alto consumo materno de ácidos graxos saturados, atuando como um modulador positivo, reduzindo o estresse oxidativo e promovendo a homeostase redox no fígado, mesmo em condições de ingestão elevada de lipídios.

Dessa forma, compreender os impactos da dieta materna na saúde da prole é fundamental para elucidar os mecanismos que associam a nutrição precoce às alterações metabólicas futuras. O presente estudo contribui para esse entendimento ao investigar o potencial efeito modulador do ômega-3 sobre o estresse oxidativo induzido por uma dieta hiperlipídica materna. Os achados poderão fornecer embasamento para estratégias nutricionais que minimizem os danos associados ao consumo excessivo de lipídios durante a gestação e lactação, promovendo melhores desfechos metabólicos ao longo da vida.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Investigar se o enriquecimento de ômega-3 em dieta hiperlipídica de ratas oferece benefícios dietéticos potenciais no fígado da prole.

### **2.2 Específicos**

- Avaliar a atividade das enzimas antioxidantes no fígado de ratos submetidos a uma dieta hiperlipídica enriquecida com ômega-3 em comparação com ratos em uma dieta hiperlipídica padrão.
- Determinar os níveis de biomarcadores de estresse oxidativo, no tecido hepático de ratos alimentados com a dieta experimental em comparação com os controles.
- Analisar os efeitos do enriquecimento de ômega-3 em dieta hiperlipídica na expressão gênica de enzimas antioxidantes e marcadores inflamatórios no fígado dos ratos.

### 3 JUSTIFICATIVA

O aumento da incidência de distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes tipo 2, está diretamente relacionado ao padrão alimentar ocidental, caracterizado pelo consumo excessivo de gorduras saturadas e açúcares refinados (Geraldo et al., 2008). No Brasil, mais da metade da população adulta apresenta excesso de peso, e cerca de 20% são obesos (IBGE, 2020), evidenciando a necessidade de estratégias preventivas. O fígado, por ser central no metabolismo energético, é um dos órgãos mais afetados por dietas hiperlipídicas, sendo o estresse oxidativo um dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento de disfunções metabólicas hepáticas (Birben et al., 2012).

Nesse contexto, a suplementação com ômega-3 tem sido proposta como uma estratégia promissora devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (Calder, 2017). No entanto, há lacunas na compreensão do seu papel na programação metabólica fetal. Nosso estudo investiga se o enriquecimento da dieta materna hiperlipídica com ômega-3 pode modular o estresse oxidativo hepático na prole, avaliando biomarcadores como malondialdeído (MDA), superóxido dismutase (SOD) e glutathione S-transferase (GST). Diferente de estudos que analisam apenas dietas hiperlipídicas ou a suplementação isolada de ômega-3, este trabalho explora sua interação no período perinatal, buscando embasamento para estratégias nutricionais preventivas na saúde materno-infantil.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1. Ambiente perinatal, nutrição e plasticidade fenotípica

Fenótipos adaptados a ambientes específicos se desenvolvem como variantes influenciadas por fatores ambientais (Ehrenreich & Pfennig, 2016; Kelly, 2019; Schlichting & Wund, 2014; Schneider & Meyer, 2017; West-Eberhard, 2003). Esses estudos demonstram que certos eventos ambientais, particularmente aqueles que ocorrem nos primeiros anos de vida, estão frequentemente ligados a mudanças epigenéticas que podem ser transmitidas para a próxima geração.

A epigenética refere-se a modificações que são reversíveis e que podem ser hereditárias, afetando a expressão dos genes sem alterar a sequência do DNA (ácido desoxirribonucleico) (Berger et al., 2009). Essas alterações ocorrem por três mecanismos principais: a metilação do DNA, que adiciona grupos metila às citosinas, geralmente silenciando genes; as modificações das histonas, que alteram a compactação do DNA e regulam sua acessibilidade à transcrição; e os RNAs não codificantes, como os microRNAs, que controlam a tradução do mRNA e a produção de proteínas (Allis & Jenuwein, 2016). Essas modificações podem ser influenciadas por fatores ambientais, como dieta e estresse, e impactar a saúde ao longo das gerações (Feil & Fraga, 2012).

Com o desenvolvimento de ferramentas e tecnologias epigenéticas, tem-se buscado compreender os mecanismos epigenéticos que estão por trás das perturbações metabólicas e da inflamação crônica associadas à obesidade induzida pela dieta (Yoon et al., 2017). Assim, torna-se evidente a forte conexão entre condições ambientais desfavoráveis na infância e o surgimento de doenças crônicas, resultado de adaptações metabólicas precoces (Silveira et al., 2007). Considerando que o ambiente pode afetar o desenvolvimento do fenótipo, surge a ideia de plasticidade fenotípica. Esta pode ser definida como a habilidade do genótipo de produzir múltiplas variações de morfologia, estado fisiológico e comportamento em resposta às condições ambientais (West-Eberhard, 1989).

A fase fetal é mais vulnerável à ocorrência de mudanças epigenéticas, que podem afetar a expressão gênica celular e tecidual, o dimorfismo sexual e a

propensão para distúrbios e enfermidades durante a vida (West-Eberhard, 1986 , 2005; Bogdarina et al., 2007). A respeito dos principais fatores ambientais que condicionam os eventos epigenéticos estão a alimentação, a atividade física e a exposição à xenobióticos (Christian; Stewart, 2010; Tiffon, 2018).

No que diz respeito ao impacto nutricional, como evidências científicas indicam que excessos ou faltas de nutrientes podem alterar os padrões epigenéticos, levando a uma futura alteração no funcionamento do organismo (FRONTERA; OCHALA, 2015; KELEHER et al., 2018b). Um estudo experimental em animais com intervenção dietética materna evidencia repercussões fisiológicas em seus descendentes (Da Silva Aragão et al., 2022)

Esta temática vem sendo estudada desde Lucas (1991), que identificou a presença da programação metabólica. Posteriormente, surgiram a teoria do fenótipo poupador, proposta por Hales e Barker (1992), e a teoria da Indução, descrita por Batson (2001). Em 2003, MaryJane West-Eberhard publicou um livro que fundamenta o conceito de plasticidade fenotípica. Já em 2004, a teoria das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença (DOHaD) foi estabelecida por Gluckman e Hanson. Mais recentemente, Jonathan Wells (2010) introduziu o conceito de capital materno ou razão carga-capacidade metabólica, enfatizando a influência das condições maternas na saúde da prole (Fernandez-Twinn; Ozanne, 2010; Osmond; Barker, 2000).

Segundo o modelo proposto por Wells, os fenótipos possuem tanto a capacidade metabólica, que representa a diversidade estrutural e funcional adquirida durante a vida fetal e a infância, quanto a carga metabólica, que corresponde às demandas impostas ao organismo. Um insulto nutricional durante a gestação e/ou lactação pode comprometer a capacidade metabólica da prole, resultando em disfunção metabólica, seja órgão-específica ou sistêmica. Se, posteriormente, a prole for exposta a um ambiente de sobrecarga metabólica, como dietas hipercalóricas, excesso de macronutrientes, sedentarismo ou estresse, a razão entre carga metabólica e capacidade metabólica se eleva, indicando um descompasso entre demanda e eficiência metabólica. Quando essa razão se torna excessiva, o organismo enfrenta dificuldades para manter a homeostase, aumentando o risco de

desenvolver doenças metabólicas (Wells, 2011).

#### **4.2. Dieta hiperlipídica materna e seus efeitos sobre o metabolismo e crescimento da prole**

Fatores nutricionais, como a presença de obesidade materna e ingestão à High-Fat Diet (HFD, “dieta rica em gordura” em tradução livre) durante a gravidez e/ou lactação, predispõem a prole ao aumento de adiposidade, obesidade, diminuição no percentual de massa magra e níveis aumentados de triglicerídeos, corticosterona, insulina e glicose, além de hipertensão, sendo potenciais fatores de risco para a instalação de síndrome metabólica na vida adulta (Desai et al., 2014). Contudo, a exposição precoce a uma alimentação rica em gorduras, independentemente do histórico familiar de obesidade, leva ao ganho de peso e às alterações no padrão alimentar.

Há uma tendência maior ao consumo de alimentos sólidos antes mesmo do desmame, sem redução do consumo de leite materno, demonstrando um padrão de hiperfagia que se mantém na vida adulta mesmo após uma transição para a alimentação convencional (Kojima et al., 2016). É conhecido que estímulos alimentares, como a alimentação, podem exercer efeitos duradouros na saúde, como na expressão de vários genes por interagir com mecanismos epigenéticos que alteram a conformação da cromatina e a acessibilidade dos fatores de transcrição (Gallou-Kabani et al., 2005).

Segundo Chaves et al. (2020), a exposição materna a uma dieta hiperlipídica durante a gravidez e a amamentação está associada ao ganho de peso, mudanças no desenvolvimento do corpo e ao acúmulo de gordura nos filhos. Vários estudos experimentais demonstram o efeito de dietas hiperlipídicas com diferentes composições na dieta materna, causando interrupções no crescimento somático dos filhotes e afetando o metabolismo durante a vida adulta (Chaves et al., 2020). Além disso, o consumo materno de dieta hiperlipídica é conhecido por aumentar o risco de hipercolesterolemia na prole, levando ao aumento da morbidade e mortalidade (Kisla; Shook; Edlow, 2020; Blay, 2021).

Diversos estudos também têm explorado os impactos da dieta hipercalórica no fenótipo muscular (Bayol; Simbi; Stickland, 2005; Mikovic et al., 2020; Oliveira et al., 2018). Uma pesquisa realizada com ratos demonstrou que a prole de ratas submetidas a uma alimentação rica em gorduras durante a gestação e lactação apresentou uma redução de 25% na área transversal do músculo, além de cerca de 20% menos fibras musculares em comparação aos filhotes do grupo controle (Bayol; Simbi; Stickland, 2005). Além disso, nesses mesmos animais, verificou-se um acúmulo de lipídios na região intramuscular, bem como um aumento no peso do tecido adiposo (Bayol; Simbi; Stickland, 2005).

Um estudo de McCurdy e colaboradores evidenciou que uma dieta materna hiperlipídica durante a gravidez resultou em aumento de acúmulo de lipídios hepáticos fetais, estresse oxidativo e apoptose em um modelo primata não humano de obesidade materna (McCurdy et al, 2009). Além disso, Heerwagen e colaboradores mostraram que fetos de mães obesas, que consumiram dieta hiperlipídica, tiveram maior deposição de TG no fígado fetal do que fetos de mães magras. Oben et al (2010) mostraram que a prole de mães obesas durante a gestação e lactação apresentou maior conteúdo de triglicérides no fígado, aumento de enzimas hepáticas sinalizadoras de dano hepático e liberação de substâncias indutoras de fibrogênese hepática.

As vias metabólicas que levam ao desenvolvimento da esteatose hepática são múltiplas, incluindo aumento da liberação de ácidos graxos não esterificados do tecido adiposo (lipólise), aumento da síntese de ácidos graxos de novo (lipogênese) e diminuição da beta-oxidação (Heerwagen,2013). De forma complementar, Zheng e colaboradores (2014) (Zheng et al., 2014) relataram que a alimentação rica em gorduras durante a pré-gestação, gravidez e amamentação modificou a expressão de genes ligados às sínteses de ácidos graxos,  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos e à sinalização do receptor alfa ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR $\alpha$ ), desencadeando a obesidade, intolerância à glicose, hipercolesterolemia e esteatose hepática na prole F1 recém-desmamada.

Ashino e colaboradores (2012) (Ashino et al., 2012) demonstraram que a dieta hiperlipídica durante estes períodos do desenvolvimento foi capaz de desregular o

metabolismo hepático de glicose e lipídeos, promovendo a resistência molecular à insulina, deposição ectópica de lipídeos no fígado e aumento da massa corporal na prole adulta F1, independente da dieta controle pós-natal. Nesse cenário, o consumo materno de HFD também é conhecido por aumentar o risco de hipercolesterolemia na prole, levando ao aumento da morbidade e mortalidade (Kislal; Shook; Edlow, 2020; Blay, 2021). Assim, pode-se dizer que a dieta hiperlipídica materna está associada ao ganho de peso, à hipertensão e às complicações cardiovasculares na prole (Zinkhan et al., 2018)

#### **4.3. Dieta hiperlipídica e seu impacto sobre o estresse oxidativo**

O impacto de intervenções maternas com diferentes composições de dietas hiperlipídicas sobre os parâmetros de crescimento somático dos filhotes e do metabolismo na vida adulta é evidenciado por muitos estudos experimentais (Chaves et al., 2020; Curi et al., 2021; Fernandes et al., 2021). Essas pesquisas revelam achados relacionados a distúrbios metabólicos relevantes, incluindo elevação do estresse oxidativo, alterações na função tireoidiana, diabetes, doenças cardiovasculares, acúmulo de gordura no fígado e obesidade (Cardenas-Perez et al., 2018; Chung et al., 2021; Ito et al., 2016).

A instalação do processo de estresse oxidativo decorre da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva de espécies reativas (Fig x) ou em detrimento da velocidade de remoção desses, decorrente de um sistema antioxidante. Tal processo conduz à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo em células e tecidos (Halliwell B, 2005). Os radicais livres, que são átomos, moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados na sua órbita externa, têm alta instabilidade e por isso podem se associar com átomos isolados (hidrogênio ou íons metálicos), ou, ainda, com moléculas (açúcares, proteínas, lipídeos, DNA), o que resulta em um processo de relevância biológica (Slater, 1984; Halliwell, 1987).

Figura1.- Representação do balanço no estresse oxidativo



Fonte: Autora,2025

Os radicais livres mais conhecidos são: radical hidroxila ( $\text{OH}^-$ ), ânion radical superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), metais de transição como ferro e cobre, óxido nítrico ( $\text{NO}_3^-$ ) (Pruchniak et al., 2015) e peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ) (Betteridge, 2000). Nosso organismo possui um sistema de defesa antioxidante complexo e integrado para retardar ou inibir a oxidação de maneira eficaz (Barbosa et al., 2010). Esse sistema classifica-se em enzimático e não enzimático, deste fazem parte as vitaminas A, C, E, o beta caroteno e a glutathione reduzida (Birben et al., 2012). No presente estudo, é detalhado o sistema de defesa enzimático, constituído pela superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione S-Transferase (Betteridge, 2000; Barbosa et al., 2010).

A SOD presente no citosol (acoplada ao cobre e zinco) e na mitocôndria (contendo manganês) atua na dismutação do radical ânion superóxido a peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e oxigênio ( $\text{O}_2$ ). Embora o peróxido de hidrogênio seja uma molécula mais estável, a mesma pode atravessar a membrana plasmática das células, reagindo com metais de transição como ferro e cobre, reações conhecidas como Fenton e HaberWeiss, originando como um dos produtos o radical hidroxila, contra o qual o organismo não dispõe de mecanismos de defesa. Para impedir que reações assim ocorram, o organismo lança mão de dois sistemas de defesa para decompor o peróxido de hidrogênio: o da glutathione peroxidase presente no citosol e na mitocôndria e o da catalase presente nos peroxissomos.

A glutathione peroxidase neutraliza o peróxido de hidrogênio pela oxidação da glutathione (GSH) e a catalase converte esse produto em oxigênio e água (Betteridge,

2000; Birben et al., 2012). Já a glutathione S-transferase (GST) participa da inativação de metabólitos secundários como aldeídos insaturados, peróxidos e hidroxiperóxidos (Birben et al., 2012), realizando a conjugação desses compostos com a glutathione. Esse processo de conjugação torna os metabólitos mais solúveis em água, facilitando sua eliminação do organismo e prevenindo danos celulares causados por espécies reativas de oxigênio (ROS) e outros intermediários tóxicos.

Os radicais livres já foram relacionados a várias doenças humanas o que mostra quão grande é o dano oxidativo causado por eles (Halliwell & Gutteridge, 1985). O estresse oxidativo tem sido associado a uma variedade de doenças tais como, aterosclerose (Nigris et al, 2003), câncer (Abdi & Ali, 1999; Gatti et al, 2004), doenças neurológicas (Hayashi et al, 2002; Esposito et al, 2002) e também lesão muscular induzida por exercício físico intenso (Sacheck & Blumberg, 2001).

O estresse oxidativo pode ser mensurado, através dos produtos finais das reações de peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e oxidação do DNA (Betteridge, 2000). A medida de biomarcadores do estresse oxidativo e sistema antioxidante pode ser realizada através da medição da atividade enzimática (superóxido dismutase - SOD, catalase, glutathione peroxidase - GSH-Px e glutathione redutase - GSH-Rd) e/ou a concentração de tripeptídeos (glutathione reduzida- GSH) e aldeídos (malondialdeído - MDA) e o estresse oxidativo, por dosagens de GSSG (forma oxidada da glutathione) e/ou pelo cálculo da razão GSH/GSSG. A razão entre a glutathione reduzida e oxidada (GSH/GSSG) é um importante parâmetro do estresse oxidativo. A proporção alta de GSH/GSSG protege a célula contra danos oxidativos, o rompimento dessa razão leva a ativação de fatores de transcrição sensíveis redox, como NF- $\kappa$ B, que atua na resposta inflamatória e está relacionado com o desenvolvimento de alterações metabólicas e cardiorrespiratórias (Birben et al., 2012).

#### **4.4. Influência da dieta hiperlipídica sobre a inflamação e alterações metabólicas**

A inflamação crônica resultante do acúmulo excessivo de gordura corporal, especialmente da obesidade visceral, desempenha um papel crucial no desenvolvimento da resistência periférica à insulina, condição que precede o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a Síndrome Metabólica (Kanda et al., 2006;

Weisberg et al., 2006). A resistência periférica à insulina está parcialmente associada ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e a IL-6, que interferem na via de sinalização da insulina. O TNF- $\alpha$ , por exemplo, impede a ativação do substrato do receptor de insulina (IRS-1) ao inibir sua fosforilação em tirosina.

Além disso, outros mediadores inflamatórios contribuem para essa inibição por meio da ativação crônica de proteínas como a Jun N-terminal quinase (JNK), a proteína quinase C (PKC) e a quinase inibidora do I $\kappa$ B (IKK) (Kanda et al., 2006; Weisberg et al., 2006). A inflamação é identificada em diversos tecidos de animais geneticamente e dieteticamente obesos (Zhou, Urso e Jadeja, 2020). Existe uma ideia crescente de que os ácidos graxos saturados de cadeia longa (AGS-CL) podem modificar a composição corporal. Os ácidos graxos saturados promovem o crescimento das células M1 (macrófagos que possuem atividade pró-inflamatória), enquanto os insaturados são considerados para o aumento das células M2 (macrófagos que possuem atividade anti-inflamatória) no tecido adiposo.

Durante o desenvolvimento da obesidade e do aumento dos adipócitos, ocorre a infiltração de macrófagos no tecido adiposo de macrófagos pró-inflamatórios M1 e subconjuntos de células T (Pirola e Ferraz, 2017). Atualmente, os macrófagos presentes no tecido adiposo são vistos como uma das principais causas da inflamação crônica de baixa intensidade ligada à obesidade (Wellen, 2005), por meio da secreção de uma variedade de moléculas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-6 (IL-6), a proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) e o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (Suganami, Nishida e Ogawa, 2005). Sendo assim, a inflamação crônica de baixo grau está relacionada com surgimento de diversas doenças relacionadas à obesidade, como resistência à insulina, diabetes, doenças cardiovasculares e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (Zhou, Urso e Jadeja, 2020).

A DHGNA é caracterizada pelo excesso de gordura no fígado, também conhecida como hepatoesteatose (Angulo e Lindor, 2002). Esta enfermidade pode ser identificada através de exames de imagem, podendo ou não estar ligada a alterações necroinflamatórias e fibrose (esteatoepatite) identificadas pela biópsia

hepática, podendo progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Ocorre em pessoas sem um histórico significativo de consumo de álcool, sem outras doenças hepáticas que podem causar esteatose e geralmente está ligada à síndrome metabólica (Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH),2015). A DHGNA representa a expressão hepática da síndrome metabólica.

A síndrome metabólica (SM) caracteriza-se pela presença de três fatores: pela resistência à insulina, pela presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes melito tipo 2 (DM2) (Ceballos,2007), como a obesidade, altos níveis de TGs e colesterol LDL, diminuição do colesterol HDL, pressão arterial elevada e hiperglicemia em jejum (Zimmet, 2005). Durante a gravidez e amamentação, o consumo de uma dieta rica em lipídios está associado a mudanças no perfil metabólico, como hiperglicemia, hipertrigliceridemia, aumento dos níveis de LDL e diminuição dos níveis de HDL (Vidal-Santos et al., 2017).

#### **4.5. Ômega-3: benefícios para a saúde**

O ômega-3 é um grupo de ácidos graxos poli-insaturados essenciais para o organismo humano, que desempenham um papel fundamental em várias funções fisiológicas. Existem três tipos principais de ácidos graxos ômega-3: ácido alfa-linolênico (ALA), encontrado principalmente em fontes vegetais como sementes de chia e linhaça; ácido eicosapentaenoico (EPA), que é encontrado em peixes gordurosos como salmão e sardinha; e ácido docosahexaenoico (DHA), que é predominante em peixes de água fria e no óleo de algas (Berman et al., 2013).

Estudos científicos demonstram que o consumo adequado de ômega-3 pode ter efeitos benéficos significativos na prevenção e tratamento de diversas condições de saúde. Entre os efeitos mais bem documentados, destaca-se a redução do risco cardiovascular, com evidências apontando que o ômega-3 ajuda a reduzir os níveis de triglicerídeos, melhora a função endotelial e diminui a pressão arterial (Geleijnse et al., 2016). Além disso, o ômega-3 tem sido associado à redução da inflamação crônica, um fator chave no desenvolvimento de doenças como diabetes tipo 2, artrite reumatoide e várias doenças neurodegenerativas (Calder, 2015).

No contexto da saúde cerebral, o DHA, em particular, é crucial para o desenvolvimento e manutenção das funções cognitivas, além de desempenhar um

papel importante na proteção contra doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e demência (Yamamoto et al., 2015). A ingestão de ômega-3 também tem sido investigada por seu impacto na saúde mental, com alguns estudos sugerindo que esses ácidos graxos podem reduzir os sintomas de depressão e ansiedade (Freeman et al., 2006).

Embora os benefícios do ômega-3 sejam amplamente reconhecidos, a recomendação de ingestão diária varia conforme a necessidade de cada indivíduo, sendo geralmente sugerido o consumo de pelo menos 500 mg/dia de EPA e DHA combinados, o que pode ser obtido através de uma dieta rica em peixes ou suplementos (Buckland et al., 2015). A suplementação pode ser especialmente importante para indivíduos que não consomem peixe regularmente ou que apresentam condições específicas de saúde que se beneficiam da ingestão adicional desses ácidos graxos.

#### **4.6. Ômega ( $\omega$ )-3 como estratégia nutricional em dietas hiperlipídicas**

A ingestão de gorduras durante a gestação tem um impacto sobre seu desfecho e durante a gestação e lactação modula o crescimento, desenvolvimento e saúde dos filhos. Embora a gravidez seja um período que representa um aumento da demanda energética, não há evidências que apoiem uma ingestão dietética de lipídios diferente, expressa em % de energia, pelas gestantes e lactantes em relação às recomendações para mulheres que não estão nas mesmas condições nem para uma modificação dietética na composição de ácidos graxos por gestantes e lactantes em relação à ingestão recomendada de gorduras saturadas, trans, monoinsaturadas (Monounsaturated fatty acids ou MUFA) e poliinsaturadas (Polyunsaturated fatty acids ou PUFA) para população geral, exceto quanto ao consumo de ômega 3 ( $\alpha$ -ácido linolênico ou ALA) e seus derivados, em particular o ácido docosahexaenóico, ou DHA, considerado um ácido graxo poliinsaturado de cadeia muito longa (long chain polyunsaturated fatty acids ou LC-PUFA) (Koletzko et al., 2007).

Os ácidos graxos essenciais, particularmente o DHA, são constituintes das membranas do tecido cerebral e da retina, promovendo maior fluidez à membrana, o que contribui para a formação desses tecidos (Silva et al., 2007). Além disso,

estudos mostram que pode haver um menor risco de nascimentos prematuros durante a gravidez de alto risco diante da ingestão adequada de ácidos graxos poliinsaturados da série ômega 3 (Akerle;Cheema, 2016).

Embora escassos, alguns estudos mostram que o consumo de uma dieta enriquecida com ômega 3 durante o período perinatal reduzem a adiposidade e melhoram a sensibilidade à insulina na prole (Korotkova et al., 2002; Sardinha et al., 2013). Os ácidos graxos ômega 3 podem atuar por meio da diminuição na produção e/ou na supressão de citocinas inflamatórias durante a gestação, as quais são responsáveis no início pela recepção do embrião e implantação no útero e no último trimestre pelo amadurecimento cervical e contração uterina, induzindo ao trabalho de parto, o que provavelmente explica o prolongamento do tempo de gestação e maior peso ao nascer (Akerle;Cheema, 2016).

As propriedades antiinflamatórias do ômega 3 ocorre por redução do metabolismo de ômega 6 e consequente da produção de moléculas pró-inflamatórias, visto que o mesmo grupo de enzimas são requeridas para a síntese de moléculas próinflamatórias a partir do ômega 6 e anti-inflamatórias a partir do ômega 3 (Perini et al., 2010; Akerle; Cheema, 2016). A suplementação em gestantes de 200mg de DHA é sugerida a partir de fontes seguras tais como pescados (arenque, atum e salmão) desde que se conheça a procedência desses alimentos e também de suplementos nutricionais de algas marinhas (Nogueira-de-Almeida et al., 2014). Em pesquisas experimentais, o American Institute of Nutrition preconiza por meio da AIN-93 a oferta para roedores de 4,8g de ácido linolênico (ômega 3) por quilo de dieta formulada e 35,7 g de ácido linoleico (ômega 6) durante as fase de gestação, lactação e crescimento dos animais. Já na fase de manutenção de animais adultos esses valores são reduzidos para 2,7 g/kg e 10,4 g/kg de dieta, respectivamente (Reeves et al., 1993).

O consumo materno de DHA tem um papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso central e acuidade visual (Koletzko et al., 2007; Silva et al., 2007; Nogueira-de Almeida et al., 2014) e nas gestações de alto risco foi associado à redução do risco de parto prematuro (Akerle; Cheema, 2016).

A utilização de dietas enriquecidas com ômega 3 durante a gestação e lactação foi associada à redução de adiposidade, diminuição do tamanho do adipócito e diminuição dos níveis séricos de leptina na prole (Korotkova et al., 2002). Além de menor adiposidade, a ingestão de ômega 3 também foi relacionada à melhora da sensibilidade à insulina, a qual mostra-se diminuída com a idade na prole de ratos machos (Sardinha et al., 2013).

Observou-se que o número de ilhotas pancreáticas foi maior na prole de ratos adultos submetidos à dieta rica em ômega 3 no período perinatal, sendo prevalente um número de ilhotas pequenas, indicando maior neogênese. Já o consumo de uma dieta rica em ácidos graxos saturados foi associado a uma redução no número de ilhotas grandes. Após o desmame, a plasticidade e o turnover das ilhotas e células beta pancreáticas são diminuídos, o que demonstra a importância do período perinatal para o desenvolvimento do pâncreas (Siemelink et al., 2002).

Em condições de hiperglicemia materna como no diabetes mellitus, a suplementação de óleo de linhaça, fonte vegetal de ômega 3, na dieta hiperlipídica durante a gestação e lactação interferiu positivamente na morfogênese do pâncreas, com aumento no percentual de ilhas pequenas e expressão de células beta, e menor percentual de ilhas grandes semelhante a um pâncreas normal. A hiperglicemia materna leva a hipertrofia e hiperplasia de ilhotas pancreáticas para maior produção de insulina como mecanismo compensatório (Correia-Santos et al., 2014).

Uma pesquisa posterior, utilizando um desenho experimental semelhante, revelou que camundongos alimentados com uma dieta hiperlipídica e que, após doze semanas, passaram a receber uma dieta controle suplementada com ômega 3, em comparação com aqueles que receberam apenas a dieta controle sem suplementação, apresentaram redução na expressão do RNAm de citocinas inflamatórias (IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ), no índice HOMA e na oxidação de proteínas hepáticas.

Além disso, houve um aumento na expressão de PPAR- $\alpha$ , favorecendo a  $\beta$ -oxidação, acompanhado de uma menor expressão de SREBP-1c (Dossi et al., 2014). De maneira semelhante, o estudo de Hirotsu et al. (2015) evidenciou que a

suplementação com EPA em camundongos submetidos a uma dieta hiperlipídica contendo 32% de lipídios resultou no aumento da atividade das enzimas antioxidantes SOD e GSH, que estavam reduzidas no grupo sem suplementação. Além disso, foi observada uma diminuição nos níveis de glicose, insulina, índice HOMA, colesterol total, transaminases e no acúmulo de colesterol e triglicérides no fígado.

Em resumo, a ingestão adequada de ácidos graxos essenciais, como o ômega-3, durante a gestação e lactação, desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da saúde metabólica da prole, influenciando positivamente a adiposidade, a sensibilidade à insulina e a morfogênese pancreática. A suplementação com ômega-3, especialmente o DHA, tem mostrado efeitos benéficos, incluindo a redução do risco de parto prematuro, melhora da função hepática e modulação da inflamação, sendo um potencial aliado no enfrentamento dos impactos negativos de dietas hiperlipídicas e do ambiente de sobrecarga metabólica. Esses achados indicam a importância de considerar a suplementação de ômega-3 como uma estratégia para promover a saúde materno-infantil e prevenir doenças metabólicas ao longo da vida.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

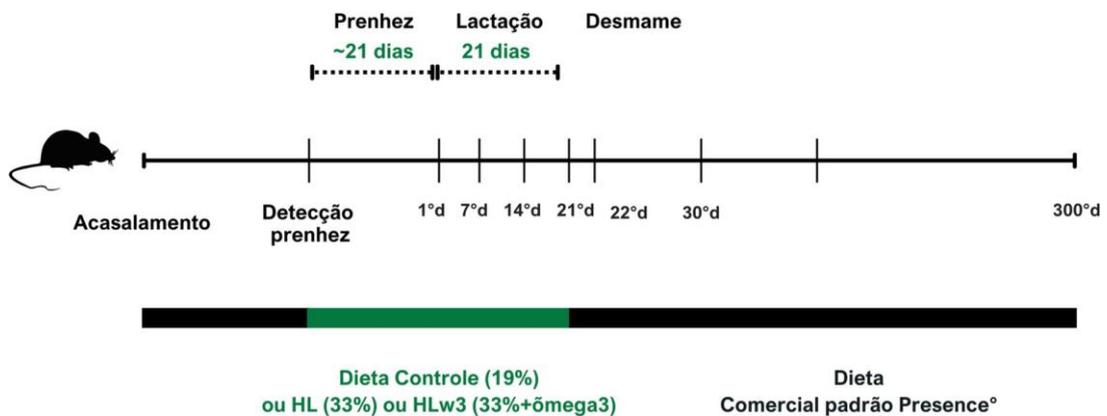
### 4.6 ANIMAIS E DESENHO EXPERIMENTAL

Ratas albinas primíparas (n=30) da linhagem *Wistar* (*Rattus norvegicus*) foram obtidas do biotério do Centro Acadêmico de Vitória, da Universidade Federal de Pernambuco. Aos 85 a 90 dias de vida e peso corporal entre 220 e 260 g, as ratas foram colocadas para acasalamento na proporção de 1:3 (macho:fêmea). A determinação da prenhez foi realizada a partir da observação da presença de espermatozóides no esfregaço vaginal, definindo-se o primeiro dia de gestação. A partir do primeiro dia de gestação até o 21º dia de lactação, as ratas progenitoras foram separadas e colocadas em gaiolas individuais e alocadas aleatoriamente em suas respectivas dietas com água e ração *ad libitum*, sendo compostos os seguintes grupos: grupo dieta controle, C (n=10), grupo dieta hiperlipídica com alto teor em ácidos graxos saturados, HL (n=10); e grupo dieta hiperlipídica com alto teor em ácidos graxos saturados enriquecida com ômega-3, a partir do óleo de linhaça, HL $\omega$ 3 (n=10).

A temperatura e a umidade foram mantidas dentro dos limites de 22 a 24 °C e 55 a 65%, respectivamente, com 12h de claro e escuro (luzes acesas das 06:00 às 18:00h). A prole proveniente de cada fêmea foi reduzida a 8 ratos machos por ninhada. Nos casos da ninhada ter sido composta por menos de 8 ratos machos, ratas fêmeas foram utilizadas para padronização do tamanho da ninhada até o desmame. A quantidade da prole de animais por grupo experimental a partir da dieta materna variou de 27 a 35 animais (Controle n=35; HL n=27; HL $\omega$ 3 n=27). A figura 1 demonstra o desenho experimental, conforme os períodos das avaliações funcionais realizadas nos animais.

Os protocolos e procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética de Uso Animal (CEUA) de nº 23076.049500/2016-37 (Anexo A) e seguiram as recomendações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

**Figura 2 - Desenho experimental de acordo com o período de avaliação da prole de machos *Wistar* submetidos à dieta Controle (19% de lipídios), HL (33% de lipídios) e HL $\omega$ 3 (33% de lipídios enriquecida com ômega-3) durante a gestação e lactação.** Um número equivalente a 30 ratas foram colocadas para acasalar e após a detecção da prenhez foram separadas em três grupos de acordo com a dieta consumida (controle, HL e HL $\omega$ 3), sendo submetidos a esta dieta até o desmame. Aos 21 dias de vida, as proles foram desmamadas e receberam dieta comercial padrão Presence® até os 300 dias de vida. As avaliações funcionais ocorreram no 1º, 7º, 14º, 21º, 30º, 90º e 300º dia de vida da prole. A quantidade de animais por grupo experimental variou de 27 a 35 animais.



Fonte: Autora, 2025.

#### 4.7 MANIPULAÇÃO NUTRICIONAL

Para a manipulação nutricional foram definidas as seguintes dietas: grupo controle recebeu uma dieta padrão cuja composição estava de acordo com a AIN-93 (Reeves, Nielsen e Fahey, 1993) com 19% da energia proveniente das gorduras, 20% das proteínas e 61% dos carboidratos; o grupo HL recebeu uma dieta com alto teor em ácidos graxos saturados adaptada a partir da composição da dieta utilizada no estudo de Ferro Cavalcante (Ferro Cavalcante, T. C. *et al.*, 2013), com 33% da energia proveniente das gorduras, 20% das proteínas e 47% dos carboidratos; e o grupo HL $\omega$ 3 recebeu uma dieta com alto teor em ácidos graxos saturados, enriquecida com ômega-3 com 33% da energia proveniente das gorduras, 20% das proteínas e 47% dos carboidratos (tabela 1). A dieta padrão continha em torno de 3,5 quilocalorias por grama e as dietas hiperlipídicas em torno de 4,5 quilocalorias por grama. As dietas hiperlipídicas apresentavam maior teor de ácidos graxos saturados e

a dieta enriquecida com ômega-3 continha menor quantidade de ômega 6 (tabela 2). Após o desmame, aos 21 dias de vida, os animais receberam dieta padrão comercial para ratos (Presence®, Grupo Neovia, São Paulo, Brasil), formando três grupos: prole das mães alimentadas com dieta padrão (controle), prole das mães alimentadas com dieta hiperlipídica com alto teor de ácidos graxos saturados (HL) e prole das mães alimentadas com dieta hiperlipídica com alto teor de ácidos graxos saturados enriquecida com ômega-3 (HL $\omega$ 3).

**Tabela 1** - Composição quanto aos ingredientes das dietas experimentais

Ingrediente/quantidade por 100g de dieta	AIN-93 G	Dieta hiperlipídica	Dieta hiperlipídica enriquecida com Ômega 3
Amido de milho	39,7	15	15
Amido dextrinizado	13,2	-	-
Farinha de trigo	-	12	12
Biscoito maisena	-	7	7
Farinha de soja	-	6	6
Banha de porco	-	2	2
Manteiga	-	8	8
Caseína (>85%)	20	20	20
Goma guar	-	0,5	0,5
Sacarose	10	18	18
Óleo de linhaça	-	-	3,5
Óleo de soja	7	7	3,5
Fibra (celulose)	5	0,3	0,3
Vitaminas	1	0,7	0,7
Mineral mix	3,5	2,5	2,5
DL-metionina	0,3	0,25	0,25
Bitartarato de colina	0,25	0,25	0,25
BTH	0,0014	0,014	0,014
Glutamato monossódico (12,3%)	-	0,2	0,2
Cloreto de sódio	-	0,3	0,3
Total (g)	100	100	100
Kcal /100g	3,69	4,52	4,51
% Gorduras totais	18,6	33,6	32,3
% Proteínas	20,2	19,6	18,2
%Carboidratos	61	46,8	49,4

AIN-93G de acordo com Reeves et al., 1993; dieta hiperlipídica adaptada de Ferro Cavalcante et al., 2013; \*Composição nutricional calculada a partir da análise centesimal das dietas realizada no laboratório de Bromatologia do Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco.

Fonte: Adaptada de Ferro Cavalcante et al., 2013

**Tabela 2** - Composição percentual de ácidos graxos quanto à presença de dupla ligação na cadeia carbônica das dietas experimentais

## Composição percentual dos ácidos graxos Dietas

Ácidos graxos	AIN-93G	Hiperlipídica	Hiperlipídica com ômega 3
<b>Saturados</b>			
Ácido octanoico (C8:0)	0	0	0
Ácido decanoico (C10:0)	0	0,85	0,74
Ácido láurico (C12:0)	0	1,16	1,15
Ácido mirístico (C14:0)	0	4,22	4,37
Ácido pentadecanoato (C15:0)	0	0,47	0
Ácido palmítico (C16:0)	11,97	22,78	21,73
Ácido heptadecanoato (C17:0)	0	0	0
Ácido esteárico (C18:0)	4,62	7,53	8,07
Ácido araquídico (C20:0)	0,36	0	0
Ácido behênico (C22:0)	0,37	0	0
Total	17,32	37,01	36,06
<b>Monoinsaturados</b>			
Ácido miristoleico (C14:1)	0	0,46	0
Ácido palmitoleico (C16:1)	0	0,95	0,87
Ácido heptadecanoico (C17:1)	0	0	0
Ácido oleico (C18:1)	29,93	28,32	38,47
Total	29,93	29,73	39,34
<b>Poli-insaturados</b>			
Ácido linolênico (C18:3)	3,89	1,64	2,32
Ácido linoleico (C18:2)	48,87	31,63	22,28
Total	52,76	33,27	24,6
Ômega 3 (g/100g)	0,27	0,27	0,4
Ômega 6 (g/100g)	3,42	5,73	3,78
<b>Razão ômega 6:3</b>	<b>12,66</b>	<b>21,22</b>	<b>9,45</b>

Os ácidos graxos foram identificados segundo padrão externo (FAME Supelco™ mix C4-C24, Bellefonte, PA, USA) e o percentual (%) calculado conforme normalização das áreas dos picos pelo método de cromatografia gasosa no Laboratório de Fitoquímicos e processos do Centro de Tecnologias e Estratégias do Nordeste. A partir da determinação percentual de ácido linolênico (ômega 3) e linoléico (ômega 6) foram calculadas as quantidades (g/100g de dieta) desses ácidos graxos e obteve-se a razão de ômega 6 / 3. A nomenclatura dos ácidos graxos seguiu a classificação determinada pela I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular (Santos et al., 2013).

Fonte: Silva et al., 2019

#### 4.8 CONSUMO ALIMENTAR DA PROLE

O consumo de ração foi avaliado em dias alternados no início do período claro (às oito horas da manhã), pela diferença entre a quantidade ofertada e a sobra da gaiola. Foi utilizado para a pesagem da ração, uma balança semianalítica com capacidade máxima de 5.000g e sensibilidade de 0,1g (GEHAKA®, São Paulo, Brasil). Os filhotes foram acompanhados desde o

desmame (aos 22 dias) até os 300 dias de vida. A partir da avaliação do consumo alimentar e do ganho ponderal por meio da aferição da massa corporal foi calculado o coeficiente de eficiência alimentar (CEA) segundo a equação:  $CEA = \text{ganho de peso no período avaliado} / \text{consumo alimentar no mesmo período}$ . A quantidade de calorias consumidas bem como de macronutrientes foi obtida a partir da composição centesimal das dietas utilizadas.

#### **4.9 MEDIDAS MURINOMÉTRICAS**

Foram realizadas as medições murinométricas de peso corporal, comprimento naso-anal e circunferência abdominal no 1º, 7º, 14º, 21º, 30º, 90º e 300º dia de vida. Após obtenção das medidas, foi calculado o índice de Lee no 90º e 300º dia de vida a partir da relação entre a raiz cúbica do peso corporal e o comprimento naso-anal do animal. As medições foram realizadas de acordo com o estudo de Novelli (Novelli *et al.*, 2007).

#### **4.10 AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO NO FÍGADO**

O estresse oxidativo foi avaliado no tecido hepático dos ratos, a partir de biomarcadores de estresse oxidativo como malondialdeído (MDA), carbonilas, sulfidrilas; avaliação de enzimas antioxidantes: catalase, superóxido dismutase e glutathione transferase e a avaliação do sistema antioxidante não enzimático através da concentração de GSH, GSSG e razão GSH / GSSG. Aos 90 e 300 dias, cinco animais de cada grupo foram sacrificados por guilhotina após jejum de 6 horas no período claro (6h às 12h) para coleta do fígado. Uma alíquota de aproximadamente 1 g do órgão foi armazenada em Eppendorf a -80°C até o preparo da amostra. As análises de estresse oxidativo foram realizadas no Laboratório de bioquímica geral, molecular e do exercício do Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco.

##### **4.10.1 Preparo do homogeneizado do tecido hepático**

O tecido hepático foi homogeneizado em tampão de extração (Tris base 50 mM e EDTA 1mM, pH 7,4; com adição de ortovanadato de sódio 1 mM e PMSF 2 mM). Após a homogeneização, as amostras foram centrifugadas a 1180xg, a 4° C, por 10 minutos e os sobrenadantes submetidos à quantificação protéica.

##### **4.10.2 Dosagem de proteína**

A concentração de proteína foi determinada pelo método de Bradford (BRADFORD, 1976). O princípio do método baseia-se na determinação da concentração de ligações peptídicas através da medida da absorvância do complexo proteína-corante. Este complexo absorve em comprimento de onda de 595 nm. A absorvância é considerada diretamente proporcional à concentração de proteína na solução analisada, onde uma solução de BSA (2mg/ml) foi utilizada como padrão.

#### **4.10.3 Avaliação dos níveis de peroxidação lipídica pela metodologia da substância Reativa ao Ácido Tiobarbitúrico**

Para a dosagem de TBARS foi utilizada a técnica colorimétrica de Buege e Aust (BUEGE e AUST, 1978), sendo uma técnica muito utilizada para avaliar a lipoperoxidação, pois o ácido tiobarbitúrico reage com os produtos da LPO, entre eles o malondialdeído e outros aldeídos. Adicionou-se a uma alíquota (300 µg proteína) do homogeneizado ao ácido tricloroacético (TCA) a 30%, o material foi centrifugado a 1180xg por 10 minutos, o sobrenadante retirado e adicionado ao 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, utilizada para a medida da absorbância a 535nm em espectrofotômetro (Biochrom Libra S12 Visible, USA), utilizando cubetas de quartzo. Os resultados foram expressos em mM/mg de proteína.

#### **4.10.4 Medida dos níveis de oxidação de proteínas (Carbonilas)**

A avaliação da oxidação de proteínas dar-se através da reação com o composto 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) descrito por Zanatta (Zanatta et al., 2013). As proteínas (300mg) foram precipitadas em TCA a 30% seguido de centrifugação a 1180g por 15 minutos, o pellet foi ressuspensão e adicionado DNPH 10mM dissolvido em HCl 2.5 N e incubado em local livre de luz a temperatura ambiente durante uma hora. Posteriormente, as proteínas precipitadas em adição ao TCA 30% foram centrifugadas e passaram por uma série de lavagens com tampão contendo acetato de etila e etanol, até o precipitado ser ressuspensão em cloridrato de guanidina e levado ao espectrofotômetro (Biochrom Libra S12 Visible, USA) para leitura em um comprimento de onda de 370nm (37°C). Os resultados foram expressos em nmol/mg de proteína.

#### **4.10.5 Avaliação do conteúdo de sulfidril-SH**

O conteúdo de sulfidril foi determinado a partir da reação com o composto DTNB (5,5'- dithiobis (2 nitrobenzoic acid) (Ellman, 1959). A alíquota do homogenato (300 µg de proteína) foi incubada no escuro após a adição de DTNB 10mM e o volume final foi de 1 mL completado com tampão de extração pH 7.4 e realizada a leitura com absorbância (30°C) a 412nm em espectrofotômetro (Biochrom Libra S12 Visible, USA). Os resultados foram expressos em M/mg de proteína.

#### **4.10.6 Avaliação da atividade enzimática da Superóxido dismutase (SOD)**

A determinação da atividade de SOD foi feita de acordo com Misra e Fridovich (MISRA e FRIDOVICH, 1972). O homogenato de fígado (80 µg de proteína) foi incubado no tampão carbonato de sódio (0,05 %, pH 10.2, 0.1 mM de EDTA) em banho-maria a 37°C, antes da avaliação da atividade enzimática. A reação teve início pela adição de 20 µM de epinefrina (150 mM), em ácido

acético (0.05 %). A absorvância foi lida a 480nm por 3 min em espectrofotômetro (Biochrom Libra S12 Visible,USA). Os resultados foram expressos em U/mg de proteína. Uma unidade de SOD foi definida como a quantidade de proteína requerida para inibir a auto-oxidação de 1mmol de epinefrina por minuto.

#### **4.10.7 Avaliação da atividade enzimática da Catalase**

A atividade da catalase foi monitorada de acordo com AEBI (1984). O princípio do ensaio é baseado na determinação da constante k de decomposição de  $H_2O_2$ , que nas nossas condições de temperatura e pH foi definido como  $4.6 \times 10^7$ . Assim, 0,3M de  $H_2O_2$  foi adicionado a amostra (80  $\mu$ g de proteína), seguido de adição do tampão fosfato 50mM, pH 7.0 a 20°C, a absorção de decaimento foi monitorada por 4 min a 240nm em espectrofotômetro (Biochrom Libra S12 Visible, USA). Os resultados foram expressos em U/mg de proteína (AEBI, 1984). Uma unidade de catalase foi definida como quantidade de proteína requerida para converter 1 $\mu$ mol de  $H_2O_2$  em  $H_2O$  por minuto.

#### **4.10.8 Avaliação da atividade enzimática da Glutathiona S-Transferase**

A atividade da glutathiona S-transferase é diretamente proporcional a taxa de formação do composto DNP-SG (dinitro fenil S glutathiona), podendo desta forma ser medida por meio do monitoramento da taxa de formação do mesmo. Em uma cubeta de quartzo de 1 mL, adicionou-se a amostra (80  $\mu$ g de proteína) ao tampão fosfato (0.1M) e EDTA (1mM), GSH (1mM) e CDNB (1mM). A absorvância (340nm) foi registrada por um período de aproximadamente 3 min com controle da temperatura (30°C), em espectrofotômetro (Biochrom Libra S12 Visible, USA). Os resultados foram expressos em U/mg proteína. Uma unidade de atividade enzimática da GST foi definida como a quantidade necessária para catalisar a formação de 1mmol do composto DNP-SG por minuto (Habig, Pabst e Jakoby, 1974).

#### **4.10.9 Quantificação do balanço redox (razão GSH/GSSG)**

A razão GSH/GSSG foi avaliada através da quantificação dos níveis de GSH e GSSG segundo o método de HISSIN e HILF (1976). Em tampão 0,1M fosfato contendo 5mM de EDTA (pH 8.0) foi adicionado 100  $\mu$ g do homogenato do fígado e o fluorescente ortoftaldeído (1 $\mu$ M), e então incubado a temperatura ambiente, por 15 minutos e lido em espectrofluorímetro modelo FLUOstar Omega (BMG Labtech, USA), utilizando os comprimentos de onda de 350nm de excitação e 420nm de emissão. Para determinar os níveis de GSSG, a amostra foi incubada com 0.04M de N-ethylmaleimide por 30 minutos, seguido da adição de tampão NaOH a 0.1M. Quando os preparos estavam prontos, seguindo os mesmos passos de GSH foi executado para determinar GSSG. O estado redox foi determinado pela relação GSH/GSSG (Hissin e Hilf, 1976).

## 5.6 ENSAIOS MOLECULARES

### 5.6.1 Coleta dos tecidos

Aos 90 e 300 dias de vida, um grupo de animais que não passaram por procedimentos cirúrgicos foram eutanasiados por decapitação para coleta do fígado para a realização dos ensaios moleculares. Os presentes tecidos foram coletados, congelados em nitrogênio líquido e imediatamente armazenados em freezer -80°C para posterior realização das análises.

### 5.6.2 Extração de mRNA

O RNA total de cada amostra (fígado) foi extraído utilizando o reagente TRIzol™ Reagent (Ambion®) e clorofórmio hidratado com água DEPC, seguido de precipitação com isopropanol, lavagem com etanol a 70%, centrifugação e ressuspensão com H<sub>2</sub>O DEPC, e posteriormente tratado com TURBODNAase (Ambion), com o objetivo de eliminar contaminantes de DNA genômico. A concentração e qualidade do RNA total foram determinadas por espectrofotometria usando o espectrofotômetro NanoDrop® 2000. As amostras de RNA foram quantificadas através de espectrofotometria (λ= 260 nm) e análise em gel de agarose 1% em comparação com o marcador de peso molecular 1 Kb Plus DNA Ladder<sup>â</sup> (Invitrogen).

### 5.6.3 Avaliação da expressão gênica por RT-PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR)

A qRT-PCR foi realizada com o kit Quantitect SYBR™ Green RT-PCR (QIAGEN) e 100ng de RNA. Foi utilizado um controle negativo, com todos os reagentes do kit, porém sem RNA, com o objetivo de verificar uma possível contaminação dos reagentes. Cada amostra foi amplificada em um termociclador Applied Biosystems® 7500, software v.2.0.6, programado para uma etapa de síntese de cDNA, desnaturação a 94°C por 2 min, seguido de 40 ciclos a 94°C por 1 minuto, 55°C por 1 min e 72°C por 2 min, e uma etapa final de 72°C por 10 min. onde foram utilizados os primers. Todas as reações de RT-PCR quantitativa foram realizadas em duplicata, no sistema de PCR em tempo real da Applied Biosystems (ABI 7500). Para cada reação foram usados: SYBR Green Master mix 1X, 0,2 µM de cada primer (Forward e Reverse), 0,2 U da enzima Transcriptase Reversa, 5 µl de cada amostra normalizada para 100 ng e H<sub>2</sub>O para completar 25 µl de reação. Foi realizada a expressão gênica da SOD, IL, TNF- α.

**Tabela 3.** Sequência de primers que foi utilizado para a realização do qRT-PCR.

Gene	Forward/ Reverse	Sequence 5' - 3'	Tm (°C)	Amplicon Size
Actb	F	CCTGACCCTGAAGTACCCCATG	60	205pb
	R	CATGGCTGGGGTGTGAAGGTC		
SOD1	F	TGAAGAGAGGCATGTTGGAG	58	164pb
	R	CCACCTTGCCCAAGTCATC		
SOD2	F	TCATGCAGCTGCACCACAGC	60	138pb
	R	CCATTGAACTTCAGTGCAGG		
IL-1 $\beta$	F	CTCTCCACCTCAATGGACAG	60	181pb
	R	TTGGGATCCACACTCTCCAG		
TNF- $\alpha$	F	CCAGACCCTCACACTCAGATC	58	78pb
	R	CTTGGTGGTTTGCTACGACG		

Fonte: Autora,2025

## 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos em média  $\pm$  epm (erro padrão da média). A análise de normalidade da amostra foi realizada por meio do teste de *Kolmogorov- Sminorv*. A comparação entre os grupos foi realizada por meio do teste *ANOVA one- way*, seguido do pós-teste de *Bonferroni*. Os dados foram analisados no programa Graph Pad Prism (GraphPad Software Corporation, versão 5.0, 2007). O nível de significância considerado foi  $p < 0,05$ .

## 6. RESULTADOS

### 6.1. CONSUMO ALIMENTAR DA PROLE

O consumo alimentar foi verificado na prole com 22 a 30, 30 a 60, 60 a 90 e 90 a 300 dias de idade, obtendo-se o coeficiente de eficiência alimentar (CEA) nos períodos avaliados (Tabela 3). No período de 22 a 30 dias, o grupo HL apresentou menor consumo em gramas, calorias e macronutrientes quando comparados ao grupo C. Não houve diferença entre os grupos no valor do CEA. Na idade de 30 a 60 dias, não foi observada diferença no consumo entre os grupos, porém a prole HL $\omega$ 3 apresentou valores de CEA maiores que o grupo C ( $p < 0,05$ ), sem diferença na prole HL. Durante o período de 60 a 90, não foram encontradas diferenças nos valores de consumo e CEA entre os grupos. No entanto, entre 90 e 300 dias o consumo alimentar e as calorias foram menores no grupo HL quando comparado ao C e o consumo do grupo HL $\omega$ 3 foi maior que o HL ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 4.** Consumo alimentar em gramas, calorias e macronutrientes e o coeficiente de eficiência alimentar após o desmame da prole de ratos submetidos à dieta Controle (C), Hiperlipídica (HL) e Hiperlipídica enriquecida com ômega-3 (HL $\omega$ 3) durante a gestação e lactação.

Período/ Nutriente	Grupos		
	C M $\pm$ EPM	HL M $\pm$ EPM	HL $\omega$ 3 M $\pm$ EPM
<b>22 a 30 dias</b>			
Consumo (g)	110,7 $\pm$ 1,3	100,8 $\pm$ 1,8*	106,8 $\pm$ 1,0
Calorias (Kcal)	380,8 $\pm$ 4,6	346,8 $\pm$ 6,1*	367,5 $\pm$ 3,5
Proteínas (g)	28,0 $\pm$ 0,3	25,5 $\pm$ 0,4*	27,1 $\pm$ 0,6
Carboidratos (g)	60,3 $\pm$ 0,7	55,0 $\pm$ 0,9*	58,2 $\pm$ 0,5
Lipídios (g)	3,01 $\pm$ 0,03	2,72 $\pm$ 0,05*	2,95 $\pm$ 0,02
Coeficiente de eficiência alimentar (CEA)	0,4 $\pm$ 0,009	0,4 $\pm$ 0,01	0,4 $\pm$ 0,01
<b>30 a 60 dias</b>			
Consumo (g)	727,5 $\pm$ 9,5	734,9 $\pm$ 16,9	741,2 $\pm$ 7,1
Calorias (Kcal)	2503,0 $\pm$ 32,9	2528,0 $\pm$ 58,0	2550,0 $\pm$ 24,5
Proteínas (g)	184,6 $\pm$ 2,4	186,5 $\pm$ 4,3	191,5 $\pm$ 1,8
Carboidratos (g)	396,9 $\pm$ 5,2	400,9 $\pm$ 9,2	404,4 $\pm$ 3,8
Lipídios (g)	20,1 $\pm$ 0,3	20,3 $\pm$ 0,4	20,5 $\pm$ 0,2
Coeficiente de Eficiência alimentar (CEA)	0,2 $\pm$ 0,009	0,2 $\pm$ 0,006	0,3 $\pm$ 0,009*
<b>60 a 90 dias</b>			
Consumo (g)	618,6 $\pm$ 30,7	597,6 $\pm$ 14,1	614,9 $\pm$ 7,9
Calorias (Kcal)	2128,2 $\pm$ 105,5	2056,0 $\pm$ 48,6	2115,4 $\pm$ 27,5
Proteínas (g)	157,0 $\pm$ 7,8	151,7 $\pm$ 3,6	156,1 $\pm$ 2,0

Carboidratos (g)	337,5 ± 16,7	326,0 ± 7,7	335,5 ± 4,3
Lipídios (g)	17,1 ± 0,8	16,5 ± 0,4	17,0 ± 0,2
Coeficiente de Eficiência alimentar (CEA)	0,1 ± 0,008	0,1 ± 0,01	0,09 ± 0,007
<b>90 a 300 dias</b>			
Consumo (g)	10218 ± 5,7	8259 ± 2,7*	10611 ± 5,1#
Calorias (Kcal)	35149 ± 2,4	28410 ± 1,6*	36501 ± 2,3
Proteínas (g)	740,8 ± 0,3	607,0 ± 0,2	779,9 ± 0,3
Carboidratos (g)	1609,3 ± 0,5	1300,7 ± 0,3	1671,2 ± 0,4
Lipídios (g)	86,2 ± 0,1	69,71 ± 0,08	89,6 ± 0,1
Coeficiente de Eficiência alimentar (CEA)	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,01

---

**Fonte: Autora, 2025**

As proles foram submetidas durante a gestação e lactação às dietas controle (C, 19% de lipídios) ou hiperlipídica, (HL, 33% de lipídios) ou hiperlipídica enriquecida com ômega-3 (HLw3, 33% de lipídios e 3,5% de óleo de linhaça), de acordo com o grupo experimental. Os valores foram expressos como média ± EPM. As análises foram feitas com a utilização de teste estatístico ANOVA one-way e pós- teste de Bonferroni (N = 12-17). \* p<0,05 vs. Controle; # p<0,05 vs. HL

## 6.2 AVALIAÇÃO DAS MEDIDAS MURINOMÉTRICAS

O grupo HL apresentou maior peso corporal com 1 dia de idade quando comparado ao C e HLw3 (Tabela 4). Os grupos HL e HLw3 apresentaram maior peso corporal no 7º (p<0,0001) e 14º (p<0,0001) dia quando comparados ao grupo controle. O grupo HLw3 apresentou maior peso corporal quando comparado aos demais grupos aos 21 dias (p = 0,002). Não foram encontradas diferenças entre os grupos aos 30, 90 e 300 dias.

Tanto o grupo HL quanto o HLw3 apresentaram circunferência abdominal maior no 1º dia de idade (p = 0,002) quando comparado ao C. Apenas o HL mostrou circunferência aumentada aos 7 dias (p = 0,005) e 14 dias (p = 0,0009) de idade. Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos aos 21 dias de idade. Porém, o HL apresentou circunferência abdominal aumentada quando comparada aos outros grupos aos 30 dias (p = 0,004). Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos aos 90 e 300 dias de idade.

O grupo HL apresentou comprimento naso-anal aumentado em relação ao C e HLw3 com 1 dia (p = 0,004) e 7 dias (p<0,0001) de idade. Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos aos 14 dias de idade. O comprimento

naso-anal dos grupos HL e HL $\omega$ 3 foram maiores em relação a C aos 21 dias de idade ( $p < 0,0001$ ). No entanto, na prole HL, o comprimento naso-anal foi maior aos 30 dias de idade ( $p < 0,0001$ ) quando comparado com os demais grupos. Os animais apresentaram crescimento corporal semelhante aos 90 e 300 dias de idade. Quanto ao índice de Lee aos 90 e 300 dias, nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos.

**Tabela 5- Parâmetros murinométricos da prole de ratos cujas mães foram alimentadas com dieta controle (C), dieta hiperlipídica (HL) e dieta hiperlipídica enriquecida com ômega-3 (HL $\omega$ 3) durante a gestação e lactação.**

Idade/ Variáveis	Grupos		
	C M $\pm$ EPM	HL M $\pm$ EPM	HL $\omega$ 3 M $\pm$ EPM
<b>1º dia de vida</b>			
Peso corporal (g)	6,5 $\pm$ 0,1	7,4 $\pm$ 0,1*	6,7 $\pm$ 0,1#
Circunferência abdominal (cm)	4,4 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 0,1*	4,5 $\pm$ 0,1*
Comprimento naso-anal (cm)	5,1 $\pm$ 0,1	5,4 $\pm$ 0,1*	5,2 $\pm$ 0,1#
<b>7º dia de vida</b>			
Peso corporal (g)	18,1 $\pm$ 0,2	20,8 $\pm$ 0,1*	20 $\pm$ 0,5*
Circunferência abdominal (cm)	6,2 $\pm$ 0,1	6,6 $\pm$ 0,1*	6,4 $\pm$ 0,1
Comprimento naso-anal (cm)	7,1 $\pm$ 0,1	7,5 $\pm$ 0,1*	7,3 $\pm$ 0,1#
<b>14º dia de vida</b>			
Peso corporal (g)	32,2 $\pm$ 0,3	34,7 $\pm$ 0,5*	36,1 $\pm$ 0,6*
Circunferência abdominal (cm)	8,1 $\pm$ 0,1	8,4 $\pm$ 0,1*	8,3 $\pm$ 0,1
Comprimento naso-anal (cm)	8,7 $\pm$ 0,1	8,8 $\pm$ 0,1	8,5 $\pm$ 0,1
<b>21º dia de vida</b>			
Peso corporal (g)	53,9 $\pm$ 0,6	54,3 $\pm$ 0,8	57,6 $\pm$ 0,7*#
Circunferência abdominal (cm)	10,2 $\pm$ 0,1	10,2 $\pm$ 0,1	10,1 $\pm$ 0,1
Comprimento naso-anal (cm)	10,6 $\pm$ 0,1	11,7 $\pm$ 0,1*	11,5 $\pm$ 0,2*
<b>30º dia de vida</b>			
Peso corporal (g)	93,3 $\pm$ 2,4	97 $\pm$ 2,3	100,2 $\pm$ 2,6
Circunferência abdominal (cm)	12,0 $\pm$ 0,1	12,7 $\pm$ 0,2*	11,8 $\pm$ 0,2#
Comprimento naso-anal (cm)	13,4 $\pm$ 0,18	15,7 $\pm$ 0,3*	13,8 $\pm$ 0,1#
<b>90º dia de vida</b>			
Peso corporal (g)	370,1 $\pm$ 6,6	358,1 $\pm$ 4,3	380 $\pm$ 7,1
Circunferência abdominal (cm)	19,2 $\pm$ 0,3	18,6 $\pm$ 0,3	19,9 $\pm$ 0,3
Comprimento naso-anal (cm)	22,2 $\pm$ 0,5	22,8 $\pm$ 0,4	22,8 $\pm$ 0,4
Índice Lee (g/cm <sup>3</sup> )	0,32 $\pm$ 0,007	0,31 $\pm$ 0,005	0,32 $\pm$ 0,005
<b>300º dia de vida</b>			
Peso corporal (g)	472,8 $\pm$ 14,5	498,2 $\pm$ 16,6	511,1 $\pm$ 15,2
Circunferência abdominal (cm)	19,9 $\pm$ 0,5	21,1 $\pm$ 0,4	21,0 $\pm$ 0,4

Comprimento naso-anal (cm)	24,5 ± 1,1	26,21 ± 0,3	25,6 ± 1,0
Índice Lee (g/cm <sup>3</sup> )	0,33 ± 0,01	0,30 ± 0,005	0,32 ± 0,017

**Fonte: Autora,2025**

As proles de ratos foram separadas em três grupos de acordo com suas dietas dadas às mães durante a gestação e lactação: dieta controle, grupo C, (19% de lipídios) ou dieta hiperlipídica, grupo HL, com 33% de lipídios, ou dieta hiperlipídica enriquecida com ômega-3, grupo HL $\omega$ 3, com 3,5% de óleo de linhaça. Os valores foram expressos como média  $\pm$  EPM. As análises foram feitas com a utilização de teste estatístico ANOVA one-way e pós-teste de Bonferroni (N = 12-17). \* p<0,05 vs. Controle; # p<0,05 vs. HL 50000

### 6.3 AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO E DA RESPOSTA ANTIOXIDANTE DO FÍGADO AOS 90 E 300 DIAS DE VIDA

O estresse oxidativo foi avaliado no tecido hepático dos ratos aos 90 e 300 dias de vida, a partir de biomarcadores como malondialdeído (MDA), sulfidrila e sistemas enzimáticos antioxidantes: catalase, superóxido dismutase e glutatona transferase e através de GSH, GSSG e relação GSH/GSSG.

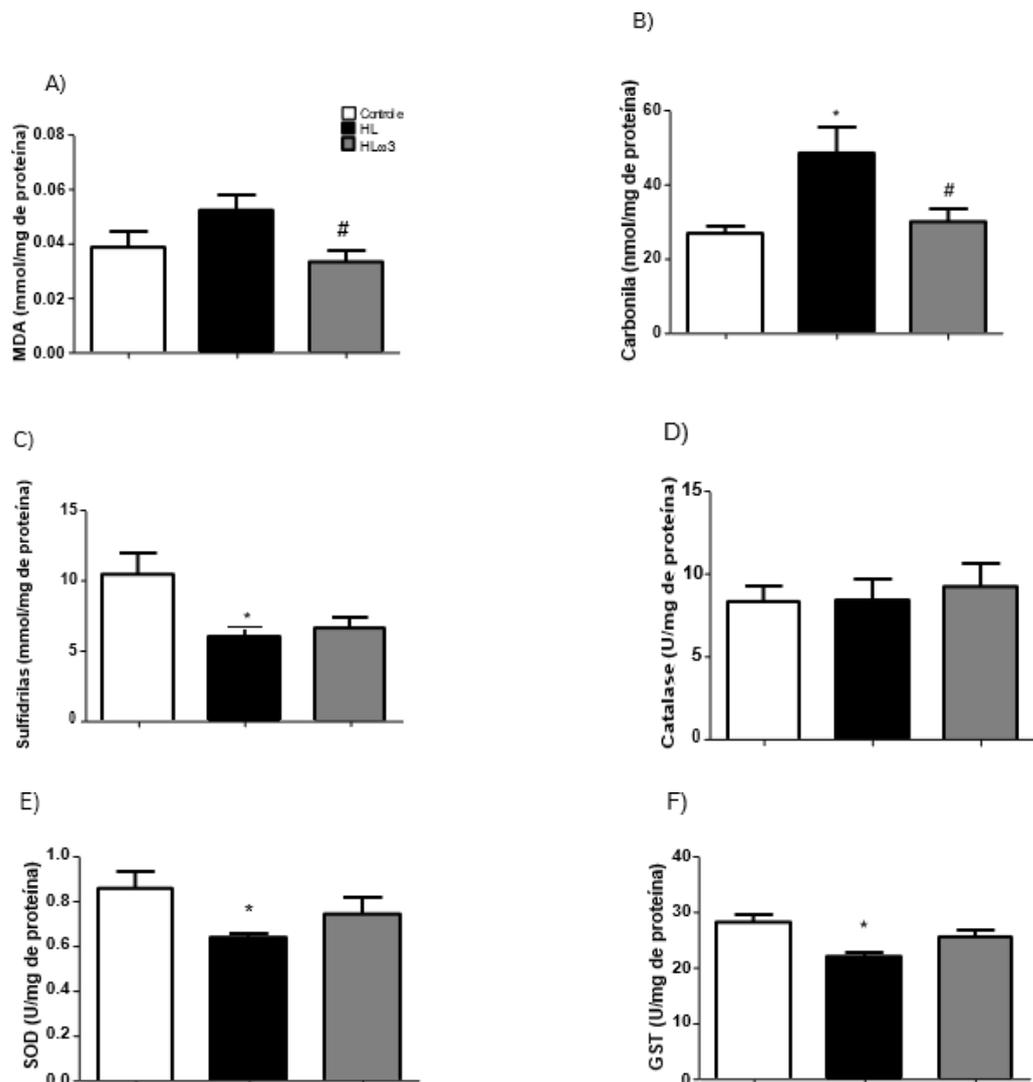
O grupo HL aos 90 dias apresentou níveis mais elevados de MDA quando comparado ao grupo HL $\omega$ 3 (p = 0,0398) (Fig 2A) e níveis mais altos de carbonila em relação aos demais grupos (p = 0,0128) (Fig 2B). Níveis mais baixos de sulfidrila também foram encontrados no grupo HL quando comparado ao grupo controle (p = 0,0186) (Fig 2C). Quanto aos sistemas enzimáticos, não foi observada diferença na atividade da catalase entre os grupos (p = 0,8426) (Fig 2D). No entanto, o grupo HL apresentou menor atividade de SOD em relação ao grupo controle (p = 0,0225) (Fig 2E) e GST (p = 0,0095) (Fig 2F). O grupo HL e HL $\omega$ 3 apresentaram níveis mais baixos quando comparado ao grupo controle de GSH (p<0,0001) (Fig 2G) e GSSG (p<0,0001) (Fig 2H) e o grupo HL $\omega$ 3 apresentou maiores níveis quando comparado ao grupo HL. Em relação à relação GSH/GSSG, os grupos HL e HL $\omega$ 3 apresentaram valores menores quando comparados ao grupo controle (p=0,0011) (Fig 2I).

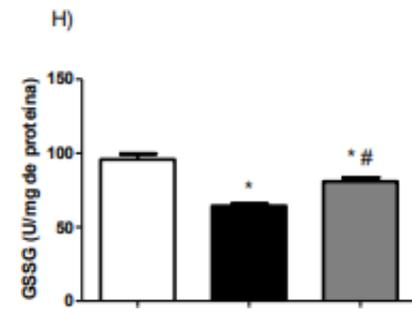
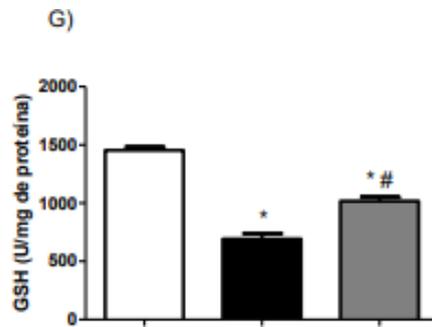
Aos 300 dias, o grupo HL apresentou níveis mais elevados de MDA (p = 0,0003) (Fig 2J) e de carbonila (p = 0,0177) (Fig 2K) quando comparado aos demais grupos. Níveis mais altos de sulfidrila foram encontrados no grupo HL $\omega$ 3 quando comparado ao grupo controle (p = 0,0219) (Fig 2L). Quanto aos sistemas enzimáticos, não foi observada diferença na atividade da catalase

entre os grupos ( $p = 0,6786$ ) (Fig 2M). No entanto, o grupo HL apresentou menor atividade de SOD em relação ao grupo HL $\omega$ 3 ( $p = 0,0281$ ) (Fig 2N) e GST comparado ao demais grupos ( $p = 0,0046$ ) (Fig 2O). Em relação aos níveis de GSH ( $p = 0,8869$ ) (Fig 2P) e GSSG ( $p = 0,1833$ ) (Fig 2Q) e razão GSH/GSSG, não foi encontrada diferença significativa ( $p = 0,5041$ ) (Fig 2R).

**Figure 3. Avaliação do estresse oxidativo e da resposta antioxidante do fígado de ratos submetidos à dieta Controle, HL ou HL $\omega$ 3 durante a gestação e lactação aos 90 e 300 dias de vida.** Níveis de MDA (gráfico A e J), carbonila (gráfico B e K) sulfidrilas (gráfico C e L) e atividade enzimática antioxidante de catalase (gráfico D e M), SOD (gráfico E e N), GST (gráfico F e O), níveis de GSH (gráfico G e P), GSSG (gráfico H e Q) e razão GSH/GSSG (gráfico I e R), do fígado de ratos, com idade de 90 dias. Os ratos foram submetidos durante a gestação e lactação a dieta C, controle (19% lipídios) ou HL, hiperlipídica (rica em ácidos graxos saturados - 33% lipídios), ou HL $\omega$ 3, hiperlipídica (rica em ácidos graxos saturados - 33% lipídios) enriquecida com ômega-3, de acordo com o grupo experimental. As barras brancas representam o grupo controle, as barras pretas o grupo HL e as barras cinza o grupo HL $\omega$ 3. Os gráficos foram expressos como média  $\pm$  EPM, após o teste ANOVA one-way e pós-teste de *Bonferroni* (\*  $p < 0,05$  vs. C, #  $p < 0,05$  vs. HL;  $n = 5 - 6$ ).

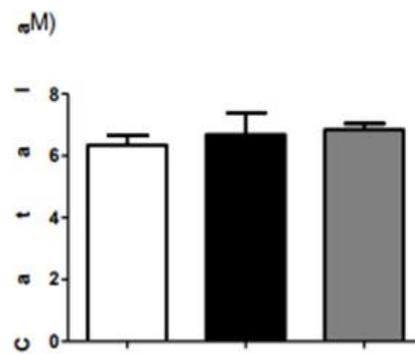
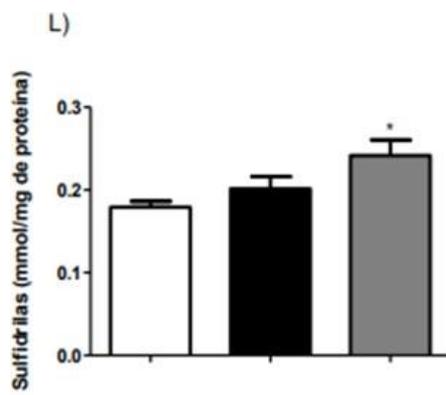
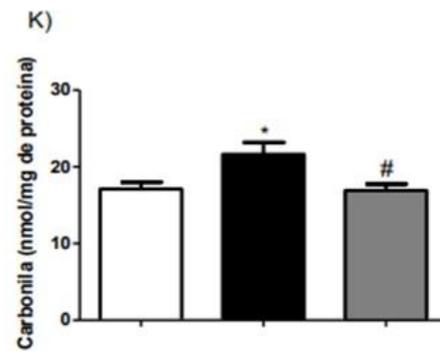
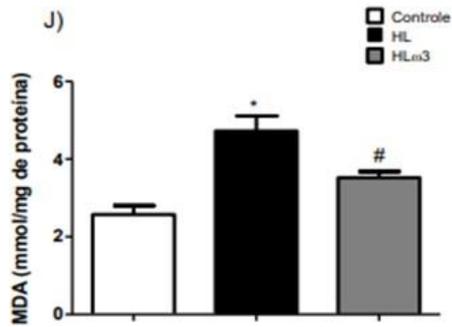
### 90 dias de vida

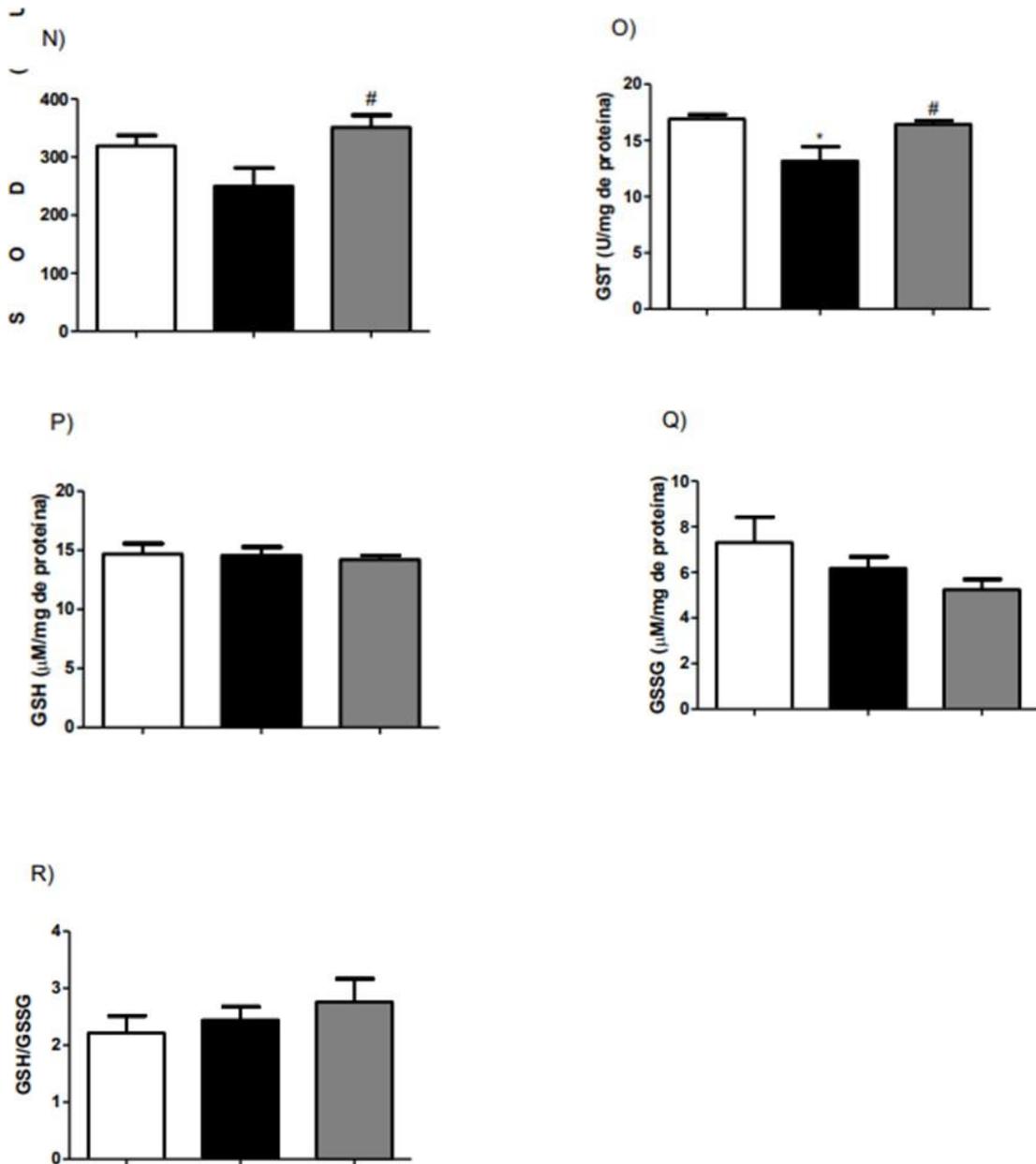




Fonte: Autora, 2025

300 dias de vida





Fonte: Autora,2025

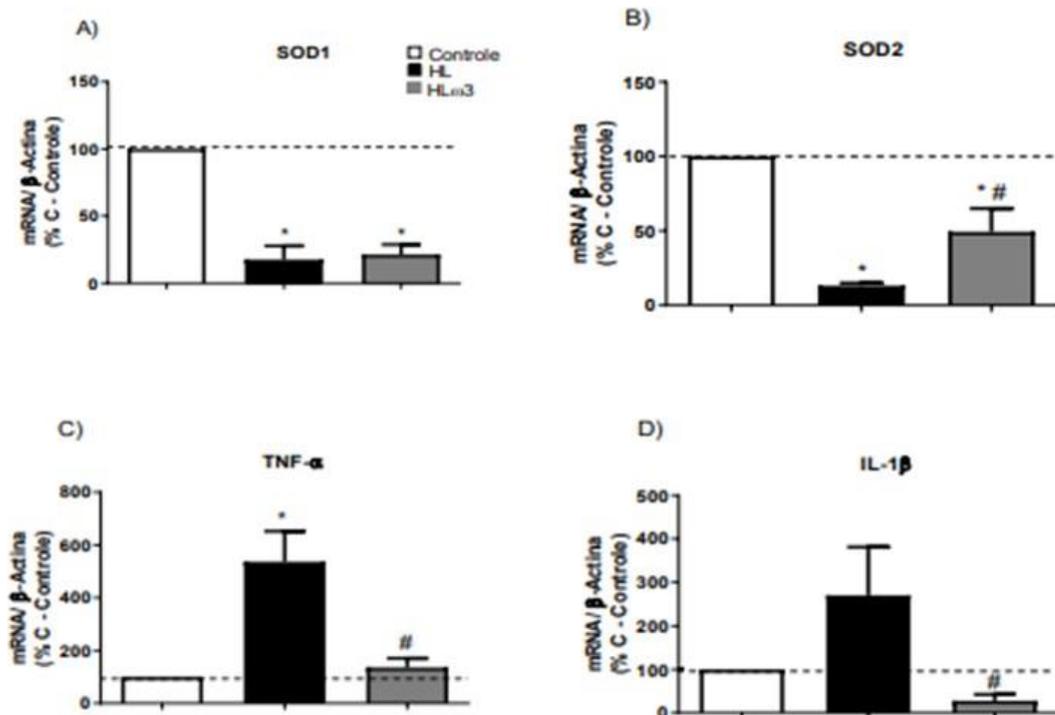
#### 6.4.AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA POR RT-PCR QUANTITATIVO (qRT-PCR) DO FÍGADO AOS 90 E 300 DIAS DE VIDA

A prole HL e HL $\omega$ 3 aos 90 dias apresentaram uma diminuição da expressão de SOD1 ( $p < 0,0001$ ) (Fig 3A) e SOD2 ( $p = 0,0414$ ) (Fig 3B) comparado ao grupo controle, mas o grupo HL $\omega$ 3 apresentou maior expressão de SOD2 quando comparado ao HL. Em relação aos marcadores inflamatórios,

houve um aumento da expressão de TNF- $\alpha$  (Fig 3C) ( $p = 0,0016$ ) na prole HL quando comparado aos demais grupos e uma diminuição de IL-1 $\beta$  (Fig 3D) ( $p = 0,0212$ ) na prole HL $\omega$ 3 comparado ao HL.

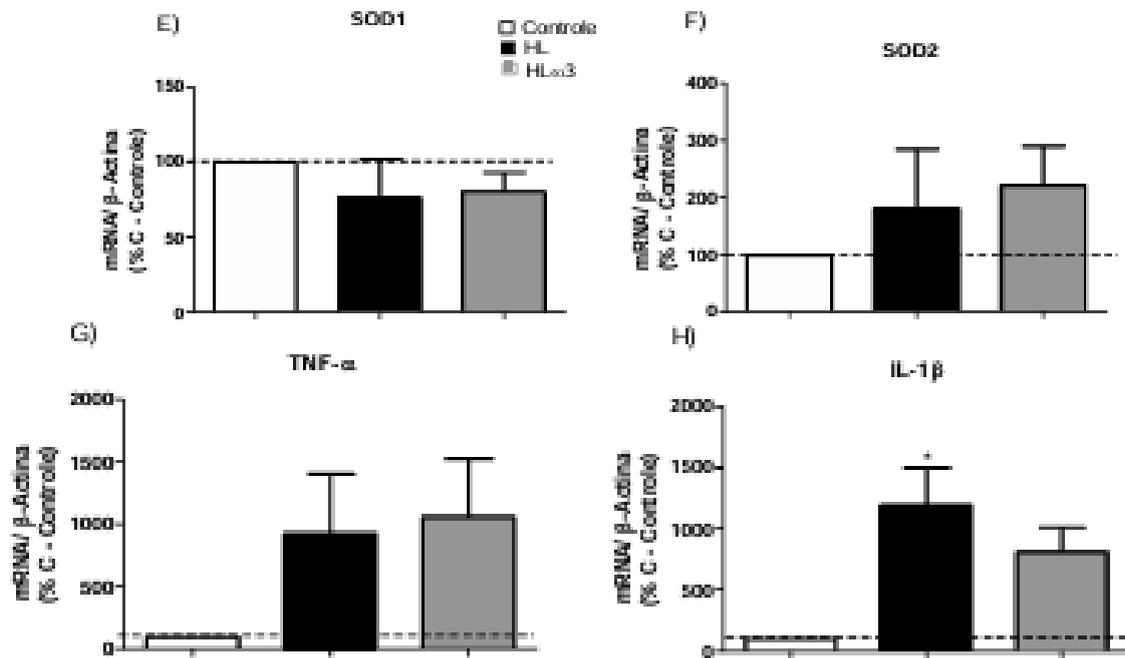
Aos 300 dias não foram encontradas diferenças nas expressões das enzimas antioxidantes SOD1 (Fig 3E) ( $p > 0,05$ ) e SOD2 (Fig 3F) ( $p > 0,05$ ). Na comparação dos marcadores inflamatórios, não houve diferença na expressão de TNF- $\alpha$  (Fig 3G) entre os grupos, mas houve um aumento na expressão de IL-1 $\beta$  (Fig 3H) ( $p = 0,0099$ ) no grupo HL em relação ao controle.

**Figura 4. Avaliação da expressão gênica por RT-PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR) do fígado de ratos submetidos à dieta Controle, HL ou HL $\omega$ 3 durante a gestação e lactação aos 90 e 300 dias de vida.** Expressão gênica de SOD1 (gráficos A e E), SOD2 (gráficos B e F), TNF- $\alpha$  (gráficos C e G) e IL-1 $\beta$  (gráficos D e H) do fígado de ratos, com idade de 90 e 300 dias. Os ratos foram submetidos durante a gestação e lactação a dieta C, controle (19% lipídios) ou HL, hiperlipídica (rica em ácidos graxos saturados - 33% lipídios), ou HL $\omega$ 3, hiperlipídica (rica em ácidos graxos saturados - 33% lipídios) enriquecida com ômega-3, de acordo com o grupo experimental. As barras brancas representam o grupo controle, as barras pretas o grupo HL e as barras cinza o grupo HL $\omega$ 3. Os gráficos foram expressos como média  $\pm$  EPM, após o teste ANOVA one-way e pós-teste de *Bonferroni* (\*  $p < 0,05$  vs. C, #  $p < 0,05$  vs. HL;  $n = 5$ ).



Fonte: Autora, 2025

## 300 dias de vida



Fonte: Autora, 2025

## 7 DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, analisamos o balanço oxidativo e o perfil inflamatório de ratos no início da vida, após a exposição perinatal às dietas experimentais e na fase adulta. Observamos que ratos alimentados com uma dieta materna rica em ácidos graxos saturados (AGS) e enriquecida com  $\omega$ -3 apresentaram uma atenuação significativa no desbalanço oxidativo e nos marcadores inflamatórios até o começo da vida adulta. No entanto, essas diferenças não foram mantidas a longo prazo.

O consumo materno diário em gramas durante a gestação não diferiu entre os grupos. Em estudos anteriores, verificou-se que animais tendem a reduzir o consumo alimentar quando submetidos a dietas com maior densidade calórica em regime ad libitum, uma vez que ajustam a ingestão com base no aporte energético total (CARVALHO et al., 2013). As dietas hiperlipídicas, que contêm menor teor de carboidratos e maior teor de lipídeos em comparação à dieta AIN-93, favoreceram a redução da ingestão de carboidratos e o aumento do consumo de lipídeos pelas mães que receberam essa intervenção (FERRO CAVALCANTE, T. et al., 2013).

Na avaliação do consumo alimentar das proles, observou-se menor ingestão alimentar na prole HL. No entanto, estudos relatam que a exposição à dieta HL durante a gestação e lactação pode alterar a sinalização das vias de saciedade, resultando em um maior consumo calórico em alguns casos, mesmo após a ingestão do leite materno (Desai et al., 2014; Kojima, S., Catavero, C. e Rinaman, L., 2016). Ademais, verificou-se uma redução de 30% no consumo da dieta HL com maior teor de gordura saturada em relação à dieta padrão (Carvalho et al., 2013). Esses achados sugerem que a maior concentração energética da dieta pode modular a regulação espontânea da ingestão alimentar, levando a um ajuste na quantidade total de calorias consumidas (Llopis et al., 2014).

A análise do estresse oxidativo indicou que o aumento dos níveis de MDA e carbonilas, juntamente com a redução das sulfidrilas no grupo HL, pode refletir dano oxidativo. A redução dos níveis de MDA está associada à gordura visceral, visto que este é um marcador de peroxidação lipídica (Lee et al.,

2015) e um indicador de lesão celular devido ao aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) (França et al., 2013). A maior capacidade antioxidante observada no grupo HL $\omega$ 3, evidenciada pela normalização da atividade das enzimas SOD e GST, corrobora estudos anteriores que relatam melhora na atividade antioxidante no tecido hepático da prole de mães que consumiram dieta hiperlipídica suplementada com ômega-3 (Ramaiyan et al., 2016).

A elevação dos biomarcadores do estresse oxidativo, associada à redução na expressão das enzimas antioxidantes (SOD1 e SOD2) e ao aumento da expressão de marcadores inflamatórios no grupo HL aos 90 dias, pode indicar um maior risco de desenvolvimento ou progressão da esteatose hepática não alcoólica (NASH). A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) está relacionada a fatores de risco como níveis elevados de triglicerídeos (TGL) e LDL no plasma, redução do HDL, hipertensão e hiperglicemia em jejum (Alberti, Zimmet e Shaw, 2005; Jump et al., 2015). Essa condição pode evoluir para NASH, caracterizada pela presença de hepatoesteatose acompanhada de inflamação e dano hepático (Chalasani et al., 2012), e está associada a um aumento no estresse oxidativo hepático (Depner, Philbrick e Jump, 2013).

A progressão para NASH também está relacionada a um aumento significativo na concentração de AGS no plasma e no fígado, bem como à redução dos PUFA  $\omega$ -3 hepáticos (Depner, C. M. et al., 2012; Depner, Philbrick e Jump, 2013; Depner et al., 2013). O desenvolvimento desse fenótipo tem sido vinculado ao consumo de dietas ricas em gorduras saturadas e trans, sacarose e colesterol (Wouters et al., 2008; Depner, C. et al., 2012; Depner, Philbrick e Jump, 2013). No entanto, a maior expressão da enzima antioxidante SOD2 e a redução dos marcadores inflamatórios no grupo HL $\omega$ 3 sugerem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios do ômega-3. Estudos demonstram que a suplementação com óleo de peixe, EPA ou DHA pode prevenir, em variados níveis, o desenvolvimento da NASH induzida por dietas ricas em gordura (Depner, Philbrick e Jump, 2013; Depner et al., 2013; Jump, Tripathy e Depner, 2013).

A inflamação sistêmica desempenha um papel central na progressão da

NASH. Em modelos experimentais, a suplementação de uma dieta ocidentalizada com EPA ou DHA não demonstrou redução significativa na endotoxemia induzida por esse padrão alimentar a longo prazo (Depner et al., 2013). Contudo, mesmo sem impacto direto sobre marcadores de inflamação sistêmica prolongada, como a endotoxina, evidências sugerem que EPA e DHA modulam a resposta inflamatória hepática, reduzindo a expressão de mediadores inflamatórios como TLRs, CD14, NF- $\kappa$ B-p50 e IL-1 $\beta$  (Depner, Philbrick e Jump, 2013; Depner et al., 2013). Isso pode explicar a menor expressão de IL-1 $\beta$  no fígado do grupo HL $\omega$ 3 em estágios mais avançados da vida.

Dessa forma, nossos achados destacam que a suplementação materna com ômega-3 pode atenuar o desbalanço oxidativo e os processos inflamatórios induzidos por dietas hiperlipídicas, conferindo possíveis efeitos protetores no desenvolvimento hepático da prole. No entanto, a persistência desses efeitos a longo prazo e seus impactos metabólicos necessitam de investigações adicionais para elucidar melhor os mecanismos envolvidos.

## 8 CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou que a suplementação com ômega-3 atenua o estresse oxidativo e a inflamação hepática em ratos submetidos a uma dieta hiperlipídica. O grupo HL $\omega$ 3 apresentou menores níveis de MDA e maior atividade da SOD em comparação ao HL, sugerindo um efeito protetor contra o dano oxidativo. Além disso, a redução da expressão de IL-1 $\beta$  no grupo HL $\omega$ 3 indica uma menor resposta inflamatória. Esses achados reforçam o potencial do ômega-3 na prevenção de danos hepáticos induzidos por dietas ricas em gorduras. Dessa forma, os achados deste estudo indicam que a inclusão de ômega-3 em uma dieta materna hiperlipídica rica em AGS pode prevenir a dislipidemia, minimizar prejuízos murinométricos em curto prazo e favorecer uma melhor resposta antioxidante enzimática, além de reduzir a expressão gênica de marcadores inflamatórios no fígado da prole.

No entanto, uma compreensão mais aprofundada desses mecanismos e do papel do ômega-3 pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas não farmacológicas e na formulação de políticas públicas voltadas para a promoção da saúde. Entre essas iniciativas, destaca-se a implementação de medidas que ampliem a disponibilidade e o acesso ao ômega-3, como a suplementação gestacional, representando uma possível abordagem na prevenção e no controle de doenças inflamatórias na população.

## REFERÊNCIAS

- AKERELE, O. A.; CHEEMA, S. K. A balance of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids is important in pregnancy. **Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism**, v. 5, p. 23-33, 2016.
- ALLIS, C. D.; JENUWEIN, T. The molecular hallmarks of epigenetic control. **Nature Reviews Genetics**, v. 17, n. 8, p. 487-500, 2016.
- ALVES, B. / O. / O.-M. Esteatose hepática | **Biblioteca Virtual em Saúde MS**. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/esteatose-hepatica/>>Ceballos LT. Síndrome metabólico en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:159-66.
- ALVES, J.; MARICELLY DEODATO DE OLIVEIRA, J.; FERREIRA, D. J.; ASSIS V DE BARROS, M.; NOGUEIRA, V.; SANTOS ALVES, D.; VIDAL, H.; GOIS LEANDRO, C.; LAGRANHA, C.; PIROLA, L.; COSTA-SILVA, J. Maternal protein restriction induced-hypertension is associated to oxidative disruption at transcriptional and functional levels in the medulla oblongata. 2016.
- AMARAL, A. G. DO et al. Os Efeitos da Nutrição Materna na Saúde Fetal e no Desenvolvimento Neonatal: Uma Revisão Abrangente. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 6, p. 289–302, 2024.
- ASHINO, N. G. et al. Maternal high-fat feeding through pregnancy and lactation predisposes mouse offspring to molecular insulin resistance and fatty liver. **J Nutr Biochem**, v. 23, n. 4, p. 341-8, Apr 2012. ISSN 1873-4847. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543214> >.
- DA SILVA ARAGÃO, R. et al. Differential developmental programming by early protein restriction of rat skeletal muscle according to its fibre-type composition. **Acta Physiologica**, v. 210, n. 1, p. 70–83, 2014.
- BARBOSA, K.B.F. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p:629-643. 2010.

BARKER, D. J. P. The origins of the developmental origins theory. **Journal of Internal Medicine**, v. 261, n. 5, p. 412–417, 2007.

BATISTA FILHO, M.; BATISTA, L. V. Transição alimentar/ nutricional ou mutação antropológica? **Ciência e Cultura**, v. 62, p. 26-30, 2010.

BAYOL, S. A.; SIMBI, B. H.; STICKLAND, N. C. A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. **Journal of Physiology**, v. 567, n. 3, p. 951–961, 2005.

BERGER, S. L.; KOUZARIDES, T.; SHIEH, J.; SHILATIFARD, A. An operational definition of epigenetics. **Genes & Development**, v. 23, n. 7, p. 781-783, 2009.

BERMAN, S. H.; SHERMAN, S. R.; WILLIAMS, A. T. *Omega-3 fatty acids and their effects on cardiovascular health: A review of current research.* **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 13, p. 56-62, 2013.

BETTERIDGE, D.J. **What Is Oxidative Stress?** **Metabolism**, v. 49, n. 2, suppl 1, p.3-8. 2000.

BIRBEN, E.; SAHINER, U. M.; SACKESEN, C.; ERZURUM, S.; KALAYCI, O. Oxidative stress and antioxidant defense. **World Allergy Organ J**, v. 5, n. 1, p. 9-19, 2012.

BLAY, R. M. (2021). Maternal Nutrition and the Risk of Cardiovascular Diseases in Offspring. **Contemporary Healthcare Issues in SubSaharan Africa: Social, Economic, and Cultural Perspectives**, 209

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem**, v. 72, n. 1, p. 248-254, 1976.

BUCKLAND, G.; VILAR, E.; MORAGUES, J. et al. *Omega-3 fatty acids and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies.* **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 6, p. 1600-1610, 2015.

CALDER, P. C. *Omega-3 fatty acids and inflammation: a review of the evidence*. **British Journal of Nutrition**, v. 105, n. 1, p. 75-92, 2015.

CAPRA, L. et al. The origins of health and disease: The influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 39, n. 1, p. 1, 2013.

CHALASANI, N.; YOUNOSSI, Z.; LAVINE, J. E.; DIEHL, A. M.; BRUNT, E. M.; CUSI, K.; CHARLTON, M.; SANYAL, A. J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: **practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology**. **Gastroenterology**, v. 142, n. 7, p. 1592-609, 2012.

CHAVES, W. F. et al. Neonatal administration of kaempferol does not alter satiety but increases somatic growth and reduces adiposity in offspring of high-fat diet dams. **Life Sciences**, v. 259, n. July, p. 118224, 2020.

CORREIA-SANTOS, A.M. Effect of maternal use of flaxseed oil during pregnancy and lactation on glucose metabolism and pancreas histomorphometry of male offspring from diabetic rats. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.106, p.634-642. 2014.

CHRISTIAN, P.; STEWART, C. P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. **Journal of Nutrition**, v. 140, n. 3, p. 437–445, 2010.

DEPNER, C.; TORRES-GONZALEZ, M.; TRIPATHY, S.; MILNE, G.; JUMP, D. Menhaden Oil Decreases High-Fat Diet-Induced Markers of Hepatic Damage, Steatosis, Inflammation, and **Fibrosis in Obese Ldlr(-/-) Mice**. **J Nutr**, v. 142, p. 1495-503, 2012.

DEPNER, C. M.; TORRES-GONZALEZ, M.; TRIPATHY, S.; MILNE, G.; JUMP, D. B. Menhaden oil decreases high-fat diet-induced markers of hepatic damage, steatosis, inflammation, and **fibrosis in obese Ldlr-/- mice**. **J Nutr**, v. 142, n. 8, p. 1495-503, 2012.

DESAI, M.; FERRINI, M. G.; HAN, G.; NARWANI, K.; ROSS, M. G. Maternal High Fat Diet Programs Male Mice Offspring Hyperphagia and Obesity:

Mechanism of Increased Appetite Neurons via Altered Neurogenic Factors and Nutrient Sensor AMPK. **Nutrients**, v. 12, n. 11, 2020.

DESAI, M.; JELLYMAN, J. K.; HAN, G.; BEALL, M.; LANE, R. H.; ROSS, M. G. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, v. 211, n. 3, p. 237 e1-237 e13, 2014.

DUAN, Y.; ZENG, L.; ZHENG, C.; SONG, B.; LI, F.; KONG, X.; XU, K. Inflammatory Links Between High Fat Diets and Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 2649, 2018.

FEIL, R.; FRAGA, M. F. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, n. 2, p. 97-109, 2012.

FERRO CAVALCANTE, T.; SILVA, J.; SILVA, A.; MUNIZ, G.; MARQUES, L.; SOUZA, S.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; FERRAZ, K.; NASCIMENTO, E. Effects of a Westernized Diet on the Reflexes and Physical Maturation of Male Rat Offspring During the Perinatal Period. **Lipids**, v. 48, 2013.

FREEMAN, M. P.; MACKINNON, J.; PIZZOLATO, A. et al. *Omega-3 fatty acids and mood disorders: clinical perspectives and future directions*. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 40, p. 93-107, 2006.

FRONTERA, W. R.; OCHALA, J. Skeletal Muscle: **A Brief Review of Structure and Function**. **Behavior Genetics**, v. 45, n. 2, p. 183–195, 2015.

Gallou-Kabani C, Junien C (2005). “**Nutritional epigenomics of metabolic syndrome. New perspective against the epidemic**”. *Diabetes* 54(7):1899-906

GELEIJNSE, J. M.; GILTAY, E. J.; KROMHOUT, D. *Omega-3 fatty acids and cardiovascular events: systematic review and meta-analysis*. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, p. 420-427, 2016.

GOMES DO AMARAL, A. et al. Os Efeitos da Nutrição Materna na Saúde Fetal e no Desenvolvimento Neonatal: Uma Revisão Abrangente. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 6, p. 289–302, 2024.

GRUBER, L.; HEMMERLING, J.; SCHUPPEL, V.; MULLER, M.; BOEKSCHOTEN, M. V.; HALLER, D. Maternal High-fat Diet Accelerates Development of Crohn's Disease-like Ileitis in TNFDeltaARE/WT Offspring. **Inflamm Bowel Dis**, v. 21, n. 9, p. 2016-25, 2015.

GUBERMAN, C.; JELLYMAN, J. K.; HAN, G.; ROSS, M. G.; DESAI, M. Maternal high-fat diet programs rat offspring hypertension and activates the adipose reninangiotensin system. **Am J Obstet Gynecol**, v. 209, n. 3, p. 4, 2013.

GUTIÉRREZ, S.; SVAHN, S. L.; JOHANSSON, M. E. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 20, p. 5028, 2019.

HABIG, W. H.; PABST, M. J.; JAKOBY, W. B. Glutathione S-Transferases: THE FIRST ENZYMATIC STEP IN MERCAPTURIC ACID FORMATION. **Journal of Biological Chemistry**, v. 249, n. 22, p. 7130-7139, 1974.

Halliwell B, Whiteman M. Medição de espécies reativas e dano oxidativo *in vivo* e em cultura de células: como fazer e o que os resultados significam? **Br J Pharmacol**. 2005; 142(2): 231-55.

Halliwell, B. (1987). "Oxidantes e doenças humanas: alguns novos conceitos". **FASEB Journal**, 1(5), 358-364. ([FASEB Journal](#))

Heerwagen MJ, Stewart MS, de la Houssaye BA et al. (2013) **Transgenic increase in N3/n-6 Fatty Acid ratio reduces maternal obesity-associated inflammation and limits adverse developmental programming in mice**. PLoS One 8, e67791.

HIROTANI, Y; OZAKI, N; TSUJI, Y; URASHIMA, Y; MYOTOKU, M. Effects of eicosapentaenoic acid on hepatic dyslipidemia and oxidative stress in high fat diet-induced steatosis. **Int J Food Sci Nutr, Early Online**, p:1–5. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa

Nacional de Saúde 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. **Rio de Janeiro: IBGE**, 2019. Disponível em: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/wpcontent/uploads/2021/02/liv101764.pdf>.

ITO, J. et al. The combination of maternal and offspring high-fat diets causes marked oxidative stress and development of metabolic syndrome in mouse offspring. **Life Sciences**, v. 151, p. 70–75, 2016

JUMP, D. B.; DEPNER, C. M.; TRIPATHY, S.; LYTLE, K. A. Potential for dietary  $\omega$ -3 fatty acids to prevent nonalcoholic fatty liver disease and reduce the risk of primary liver cancer. **Advances in nutrition (Bethesda, Md.)**, v. 6, n. 6, p. 694-702, 2015.

KHAIRE, A. A.; KALE, A. A.; JOSHI, S. R. Maternal omega-3 fatty acids and micronutrients modulate fetal lipid metabolism: **A review. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 98, p. 49-55, Jul 2015.

KISLAL, S., SHOOK, L. L., & EDLOW, A. G. (2020). Perinatal exposure to maternal obesity: Lasting cardiometabolic impact on offspring. **Prenatal Diagnosis**, 40(9), 1109-1125

KOJIMA, S.; CATAVERO, C.; RINAMAN, L. Maternal high-fat diet increases independent feeding in pré-weanling rats pups. **Physiology & Behavior**, v. 157, p. 237-245. 2016.

McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM et al. (2009) Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. **J Clin Invest** 119, 323-335.

MONDINI, L.; MONTEIRO, C. A. Mudanças no padrão de alimentação. In: Velhos e Novos Males da Saúde no Brasil. A Evolução do País e de suas Doenças (C. A. Monteiro, org.), p. 79-89, São Paulo: **Editora Hucitec/Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde**, Universidade de São Paulo, 1995.

Oben JA, Mouralidarane A, Samuelsson AM, Matthews PJ, Morgan ML, Mckee

C, Soeda J, Fernandez-Twinn DS, Martin-Gronert MS, Ozanne SE, Sigala B, Novelli M, Poston L, Taylor PD (2010). "Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring non-alcoholic fatty liver disease in mice". **Journal of Hepatology** 52:913-920

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

PRUCHNIAK, M.P; ARAZNA, M; DEMKOW, U. Biochemistry of Oxidative Stress. Advs Exp. **Medicine Biology Neuroscience and Respiration**. 2015.

RAMAIYAN, B; BETTADAHALLI, S; TALAHALLI, R.R. Dietary omega-3 but not omega-6 fatty acids down-regulate maternal dyslipidemia induced oxidative stress: A three generation study in rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 477, p:887-894. 2016.

SALGADO, J. M. Faça do alimento o seu medicamento. 3. ed. **São Paulo: Madras, 2000.**

SILVA, D. R. B. D.; MIRANDA JÚNIOR, P. F.; SOARES, E. D. A. A importância dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa na gestação e lactação. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 7, p. 123-133, 2007.

SILVEIRA, P. P.; PORTELLA, A. K.; GOLDANI, M. Z.; BARBIERI, M. A. Developmental origins of health and disease (DOHaD). **J Pediatr**, v. 83, n. 6, p. 494-504, 2007.

SIMOPOULOS, A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. **J Am Coll Nutr**, v. 21, n. 6, p. 495-505, 2002.

Slater, T. F. (1984). "Mecanismos dos radicais livres na lesão tecidual". **Biochemical Journal**, 222(1), 1-15. ([PubMed](#))

SPIJKER, J.; VAN STRATEN, A.; BOCKTING, C.; MEEUWISSEN, J.; VAN BALKOM, A. Psychotherapy, antidepressants and their combination for chronic major depressive disorder: **A systematic review. Canadian Journal of Psychiatry**, v. 58,

n. 7, p. 386-392, 2013. Disponível em:[https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-52742024000300006&script=sci\\_arttext](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-52742024000300006&script=sci_arttext)

VIDAL-SANTOS, R.; MACEDO, F. N.; SANTANA, M. N.; DE MELO, V. U.; DE BRITO ALVES, J. L.; SANTOS, M. R.; BRITO, L. C.; NASCIMENTO, E.; COSTA-SILVA, J.H.; SANTANA-FILHO, V. J. Western diet in the perinatal period promotes dysautonomia in the offspring of adult rats. **J Dev Orig Health Dis**, v. 8, n. 2, p. 216-225, 2017.

WAKI, H.; GOURAUD, S. S.; MAEDA, M.; PATON, J. F. Evidence of specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of spontaneously hypertensive rats. **Exp Physiol**, v. 95, n. 5, p. 595-600, 2010.

WEST-EBERHARD, M. J. Alternative adaptations, speciation, and phylogeny (A Review). **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 83, n. 5, p. 1388-92, Mar 1986.

WEST-EBERHARD, M. J. Phenotypic Plasticity and the Origins of Diversity. **Annual Review of Ecology and Systematics**, v. 20, n. 1, p. 249-278, 1989.

WEST-EBERHARD, M. J. Phenotypic accommodation: adaptive innovation due to developmental plasticity. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, v. 304B, n. 6, p. 610-618, 2005.

YOON, A.; TAMMEN, S. A.; PARK, S.; HAN, S. N.; CHOI, S. W. Genome-wide hepatic DNA methylation changes in high-fat diet-induced obese mice. **Nutr Res Pract**, v. 11, n. 2, p. 105-113, Apr 2017.

YAMAMOTO, Y.; KAGEYAMA, Y.; OHTANI, T. et al. *Effects of omega-3 fatty acids on Alzheimer's disease: a systematic review*. **Journal of Neurochemistry**, v. 133, p. 217-229, 2015.

YU, L.; YUAN, M.; WANG, L. The effect of omega-3 unsaturated fatty acids on non alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of RCTs. **Pakistan journal of medical sciences**, v. 33, n. 4, p. 1022-1028, Jul-Aug 2017.

ZHENG, J. et al. Maternal high-fat diet modulates hepatic glucose, lipid homeostasis and gene expression in the PPAR pathway in the early life of

offspring. **Int J Mol Sci**,

v. 15, n. 9, p. 14967-83, Aug 2014. ISSN 1422-0067. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25158235> >.

ZINKHAN, E. K., YU, B., & SCHLEGEL, A. (2018). Prenatal exposure to a maternal highfat diet increases hepatic cholesterol accumulation in intrauterine growth restricted rats in part through microRNA-122 inhibition of Cyp7a1.

**Frontiers in physiology**, 9, 645.

Zimmet PZ (2005). “**The metabolic syndrome**”. *The Lancet* 365 (9468):1415–2.

## ANEXOS

## ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n  
50670-420 / Recife - PE - Brasil  
Fones: (55 81) 2126 8840/2126 8351  
Fax: (55 81) 2126 8350  
www.ccb.ufpe.br

Recife, 09 de agosto de 2017.

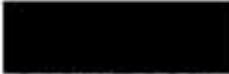
Ofício nº 67/17

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE  
Para: **Prof. João Henrique da Costa Silva**  
Centro Acadêmico de Vitória  
Universidade Federal de Pernambuco  
Processo nº 23076.049500/2016-37

Certificamos que a proposta intitulada "Efeitos da suplementação de ômega-3 sobre os parâmetros ventilatórios, de pressão arterial, composição corporal e metabolismo na prole de machos de ratas submetidas à dieta hiperlipídica durante o período perinatal", registrada com o nº 23076.049500/2016-37 sob a responsabilidade de **Prof. João Henrique da Costa Silva** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 07/06/2017.

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Até 08/2019
Espécie/ linhagem/raça	Ratos isogênicos/Wistar
Nº de animais	32
Peso/idade	200-250g / 90 dias
Sexo	9 machos e 18 fêmeas
Origem	Biotério do departamento de Fisiologia e Farmacologia – CB/UFPE.

Atenciosamente,



Prof. Sérgio R. F. Silva  
Vice-Presidente CEUA/UFPE  
SAPÉ 24080