

RESTRICÇÃO ALIMENTAR DURANTE A GESTAÇÃO EM CAMUNDONGOS, EFEITOS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA PROLE

BIANKA MACHADO ZANINI¹; **KELVIN RUAN ANDRADE²**, **JORGEA PRADIEE³**,
MARIA ISABEL COUSEN⁴, **GABRIEL VEIGA⁵**, **AUGUSTO SCHNEIDER⁶**

¹*Universidade Federal de Pelotas – Bianka_Zanini@hotmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – Kelvinruan2@hotmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – jpradiee@veterinaria.med.br*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – isabelcouSEN@gmail.com*

⁵*Universidade Federal de Pelotas – Gabrielbveiga@icloud.com*

⁶*Universidade Federal de Pelotas – Augustoschneider@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e crescimento fetal são influenciados por fatores maternos e genética. Mesmo que a genética tenha efeito determinante no crescimento do feto, o fator ambiental materno tem grande influência, sendo um dos mais determinantes no crescimento e desenvolvimento fetal e logo após o nascimento (BOLTON; BILBO, 2014). Desta forma, mudanças no estado nutricional materno resultam em processos que preparam o indivíduo para condições particulares antecipadas no ambiente pós-natal (GLUCKMAN; BEEDLE, 2007). Pesquisadores têm debatido sobre a relação entre o meio intrauterino desfavorável e o desenvolvimento de doenças na vida adulta. Este processo é denominado “programação fetal”, sendo estimulado no útero e estabelecendo uma resposta permanente no feto, conduzindo a um aumento da susceptibilidade a doenças na vida adulta (BARKER; OSMOND, 1986; SILVEIRA 2010). Ou seja, o ambiente durante os períodos iniciais de vida do recém-nascido, pode também “programar” funções e efeitos da má nutrição não apenas na saúde desse indivíduo e em sua vida adulta, mas também na de sua prole (KOLETZKO *et al.*, 2011).

A restrição calórica (RC) é uma redução da ingestão alimentar abaixo do *ad libitum*, ou seja, é um regime alimentar em que o organismo é submetido à diminuição da ingestão de alimentos sem que haja desnutrição. É uma intervenção não genética e tem sido praticada como um método para aumentar a longevidade e a qualidade de vida em diferentes espécies, que vão desde leveduras até roedores (SPEAKMAN; MITCHELL, 2011). Estudos em modelos animais têm demonstrado que a RC diminui ou previne a progressão de doenças relacionadas ao envelhecimento, dentre elas: diabetes, doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e alguns tipos de câncer (LEVENSON e RICH, 2007). A RC pode ser realizada de duas formas distintas, a curto ou a longo prazo (LI, L *et al.*, 2013; CERQUEIRA; KOWALTOWSKI, 2010). Mattson utilizou um termo chamado *hormese* para definir RC, podendo ser configurada por respostas bifásicas, assim, em porcentagens baixas é benéfica para células e organismos, porém, em porcentagens elevadas, é inibitória e prejudicial (MATTSON, 2010).

São raros os trabalhos que analisam a inter-relação entre desnutrição, gravidez e seus efeitos de longo prazo na prole. Levando em conta a importância do problema, procuramos através deste estudo elucidar os efeitos destas condições sobre o binômio mãe/feto. Portanto o objetivo do presente estudo é investigar os mecanismos que regulam o metabolismo de machos e fêmeas de maneira diferencial, em camundongos prole de mães submetidas a restrição alimentar durante a gestação.

2. METODOLOGIA

Este trabalho obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPEL, sob o número 8367-2018. As ninhadas foram oriundas de 14 camundongos fêmeas e 7 camundongos machos da linhagem C57BL/6, mantidos sob condições controladas de luz e temperatura ($22 \pm 2^\circ\text{C}$, ciclos 12 horas claro/12 horas escuro) e com dieta padrão e água *ad libitum*. Acasalados na proporção de 1 macho para duas fêmeas no mesmo intervalo de tempo em gaiolas separadas. Dentro de 10 dias após a confirmação da cópula (plug vaginal e esfregaço contendo espermatozoides) as fêmeas foram divididas em grupo controle ($n=7$) e grupo restrição ($n=7$), para o qual foi fornecida uma dieta de 50% do consumido pelo grupo controle até o momento do parto. Após o parto todas as fêmeas receberam dieta *ad libitum*. Após o desmame (21 dias de vida) os machos e fêmeas foram separados de acordo com o grupo inicial e receberam dieta normal *ad libitum* até os 5 meses de vida. O peso corporal da prole foi avaliado a cada 14 dias do desmame até a eutanásia.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software GraphPad Prism 6, assumindo-se um nível de significância de 5%.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O peso corporal das fêmeas submetidas a RC tendeu a ser maior que o grupo controle. Porém os machos não apresentaram diferença entre os grupos de tratamento.

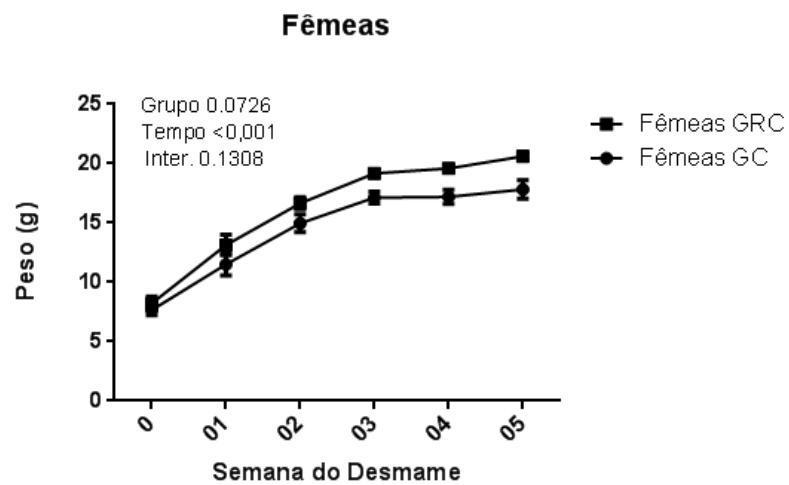


Figura 1. Peso corporal (g) de camundongos fêmeas prole, de animais sem e com tratamento de restrição calórica.

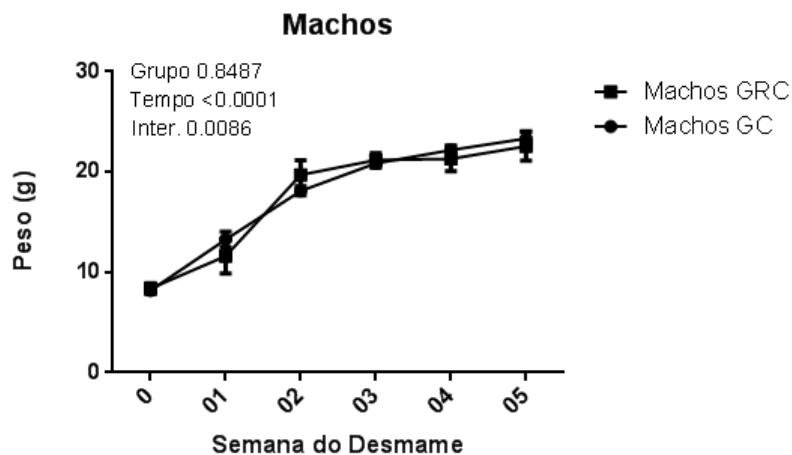


Figura 2. Peso corporal (g) de camundongos machos prole, de animais sem e com tratamento de restrição calórica.

Nas fêmeas houve uma tendência da dieta materna aumentar o peso corporal pós desmame. Estes resultados indicam que as vias de sinalização tem papel importante na vida adulta e que o período em que o feto está se desenvolvendo no útero é crucial para definir a regulação do metabolismo do animal e, ao menos, o da geração seguinte.

De acordo com outros estudos prévios, a primeira semana de vida é um período crítico em relação ao estado nutricional, onde o peso em uma idade precoce pode influenciar a ingestão de alimentos e controle do mesmo para o resto da sua vida (BARKER, 2000). Está bem estabelecido na literatura que a desnutrição no início da vida retarda o crescimento permanentemente em humanos e ratos (COOPER ET AL., 2002; FERNANDES ET AL., 2007; FERNANDES ET AL., 2008;). Bebês de gestantes que sofreram privação calórica nos dois primeiros trimestres gestacionais têm maior prevalência de obesidade na fase adulta, portanto, a restrição de alimentos nesse período gestacional leva a uma adaptação no organismo do feto, determinando a predisposição à obesidade futura (SILVEIRA 2010; BARKER, 2005). Numerosos estudos relataram que a desnutrição proteico-calórica durante a gravidez de ratas adultas origina retardos no desenvolvimento fetal. Este fato pode ser representado pelo grande número de recém-nascidos de baixo peso, além do aumento nas taxas de natimortos e de mortalidade perinatal (GONG, 2016; MULAY *et al.*, 1982; PAUL *et al.*, 1979). Assim, pode-se entender que alterações no ambiente uterino durante a gravidez levam a menor sobrevivência da prole, porém aqueles que sobrevivem tem maior risco de desenvolver obesidade quando adultos.

Estas diferenças podem se acentuarem em idades mais avançadas devido a diferença hormonal que inicia neste período. Corroborando com nossos achados, um estudo evidenciou que, indivíduos adultos cujas mães foram desnutridas no início da gravidez apresentam maiores taxas de adiposidade intra-abdominal com maior risco de doença metabólica e maior disfunção do equilíbrio energético na idade adulta (WILLIAMS ET AL. 2014; REYNOLDS ET AL. 2015). Esse acelerado *cacth-up* pode ser um fator de risco adicional para o surgimento de doenças crônicas não degenerativas.

4. CONCLUSÕES

A restrição calórica durante a gestação promove alterações, sexo-dependentes, no desenvolvimento corporal dos filhotes. A continuação deste estudo irá trazer mais dados para comprovação desta hipótese.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARKER, D. J. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. **NEngl .J. Med.**, v.353, n.17, p.1802-9, Oct. 2005.
2. BOLTON, J. L.; BILBO, S. D. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 16, n.3, p. 307, 2014.
3. CAVALCANTE, T.C.F et al. Effects of a Westernized Diet on the Reflexes and Physical Maturation of Male Rat Offspring During the Perinatal Period. **Lipids**, vol. 48, p. 1157-1168, 2013.
4. CERQUEIRA, F.M.; KOWALTOWSKI, A.J. Commonly adopted caloric restriction protocols often involve malnutrition. **Ageing Res. Rev.**, v.9, p.424–30, 2010.
5. COOPER, C. C.; KUH, D.; EGGER, P.; WADSWORTH, M.; BARKER, D. Childhood growth and age at menarche. **Br J Obstet Gynaecol.**, v.103, p.814–817, 1996.
6. Fernandes, R.M.P et al. Effects of protein and energy restricted diet during lactation leads to persistent morphological changes on tibia growth in the weaned pups. **International Journal of Morphology**, v.5, p.565-571, 2007.
7. GLUCKMAN, P.D.; BEEDLE, A.S. Migrating ovaries: early life influences on later gonadal function. **PLoS Med.** 2007.
8. GONG, M.; ANTONY, S.; AAKURAI, R.; LIU, J.; IACOVINO, M.; REHAN, V.K. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells of the Intrauterine Growth Restricted Rat Offspring Exhibit Enhanced Adipogenic Phenotype. **International journal of obesity**, v.40, n.11, p.1768-1775, (2005), 2016
9. LEVENSON, C. W.; RICH, N.J. Eat less, live longer? New insights into the role of caloric restriction in the brain. **Nutrition Reviews**, v.65, p.412-415, 2007.
10. LI, L.; WANG, Z.; ZUO, Z. Chronic Intermittent Fasting Improves Cognitive Functions and Brain Structures in Mice. **PLoS ONE**, v.8, n.6, Jun.2013.
11. MATTSON, M.P. The Impact of Dietary Energy Intake on Cognitive Aging. **Front Aging Neurosci**, 2010.
12. MULAY, D. et al. Influence of protein deficiency on hormonal status and cytoplasmic glucocorticoid receptors maternal and fetal tissues. **J. Endocrinol.**, v.95, p.49-58, 1982.
13. PAUL, A. A. et al. The quantitative effects on maternal dietary energy intake on pregnancy and lactation in rural Gambian women. **Trans. R. Trop.Med. Hyg.** v.23, n.686, 1979.
14. Reynolds, C. M., Gray, C., Li, M., Segovia, S. A., and Vickers, M. H. Early life nutrition and energy balance disorders in offspring in later life. **Nutrients**, v.7, p.8090–8111, 2015.
15. SILVEIRA, S. L. Programação metabólica: estudo de parâmetros indicadores de resistência à insulina e espécies reativas de oxigênio em ratos. 2010.
16. Speakman, J.R.; Mitchell, S.E. Caloric restriction. **Mol Aspects Med**, v.32, n.3, p.159-221, Jun, 2011.
17. Williams, L. et al. Animal models of in utero exposure to a high fat diet: a review. **Biochim. Biophys**, v. 1842, p. 507–519, 2014.