

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de ciências agrárias
Programa de pós-graduação em Alimentos e Saúde

Matheus Felipe Alves

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO EM ESTEIRA
REALIZADO NO PERÍODO GRAVÍDICO-LACTÁRIO DE CAMUNDONGOS
FÊMEA COM OBESIDADE SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS NA PROLE
ADULTA**

Montes Claros2022

Matheus Felipe Alves

Avaliação dos efeitos do exercício físico aeróbico em esteira realizado no período gravídico-lactário de camundongos fêmea com obesidade sobre parâmetros metabólicos na prole adulta

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Saúde (PPGAS) da Universidade Federal de Minas Gerais como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. João Marcus Oliveira Andrade

Montes Claros
2022

Alves, Matheus Felipe

A474a
2022 Avaliação dos efeitos do exercício físico aeróbico em esteira realizado no período gravídico-lactário de camundongos fêmea com obesidade sobre parâmetros metabólicos na prole adulta [manuscrito] / Matheus Felipe Alves. Montes Claros, 2022.

40 f.: il.

Dissertação (mestrado) - Área de concentração em Alimentos e Saúde. Universidade Federal de Minas Gerais / Instituto de Ciências Agrárias.

Orientador: João Marcus Oliveira Andrade

Banca examinadora: João Marcus Oliveira Andrade, Janaina Ribeiro Oliveira, Júnio Cota Silva.

Inclui referências: f. 34-36

1. Obesidade -- Teses. 2. Exercícios Físicos -- Teses. 3. Metabolismo -- Teses.
I. Andrade, João Marcos Oliveira.. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Agrárias. III. Título.

CDU: 613.2:796

ELABORADA PELA BIBLIOTECA UNIVERSITÁRIA DO ICA/UFMG

Nádia Cristina Oliveira Pires / CRB-6/2781

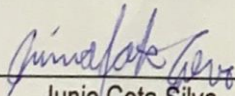


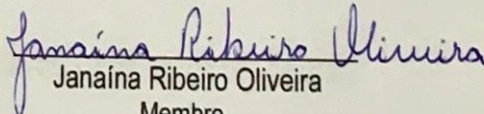
Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Agrárias
Curso de Mestrado em Alimentos e Saúde

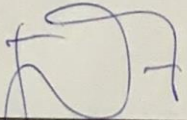
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ao 01 dia do mês de dezembro de 2022, às 8:00 horas, sob a Presidência do Prof. João Marcus Oliveira Andrade, Dr. Sc. (Orientador – UFMG/ICA) e com a participação dos Professores Junio Cota Silva, Dr. Sc. (UFMG/ICA) e Janaína Ribeiro Oliveira, Dr. Sc. (UFMG/ICA), reuniu-se, por Videoconferência, a Banca de defesa de dissertação do Discente **MATHEUS FELIPE ALVES**, aluno do Curso de Mestrado em Alimentos e Saúde. O resultado da defesa de dissertação intitulada: **"Avaliação dos efeitos do exercício físico aeróbico em esteira realizado no período gravídico-lactário de camungondos fêmea com obesidade sobre parâmetros metabólicos na prole adulta"**, sendo o aluno considerado **aprovado**. E, para constar, eu, Professor João Marcus Oliveira Andrade, Presidente da Banca, lavrei a presente ata que depois de lida e aprovada, será assinada por mim e pelos demais membros da Banca examinadora.

Montes Claros, 01 de dezembro de 2022.


Junio Cota Silva
Membro


Janaína Ribeiro Oliveira
Membro


João Marcus Oliveira Andrade
Orientador

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG

Reitor(a): Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-reitor(a): Alessandro Fernando Moreira

Pró-reitor(a) de Pesquisa: Mário Fernando Montenegro Campos

Pró-reitor(a) de Pós-Graduação: Fábio Alves da Silva Júnior

CURSO DE MESTRADO EM ALIMENTOS E SAÚDE

- Coordenador(a): Sérgio Henrique Souza Santos - UFMG

- Subcoordenador(a): Bruna Mara Aparecida de Carvalho Mesquita - UFV

FOLHA DE APROVAÇÃO

ALUNO(A): MATHEUS FELIPE ALVES

TÍTULO DO ESTUDO: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO EM ESTEIRA REALIZADO NO PERÍODO GRAVÍDICO-LACTÁRIO DE CAMUNDONGOS FÊMEA COM OBESIDADE SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS NA PROLE ADULTA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ALIMENTOS E SAÚDE, como requisito para obtenção de grau de MESTRE EM ALIMENTOS E SAÚDE.

Aprovada em 01 do mês dezembro de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Dr(a). Júnio Cota Silva

Prof(a). Dr(a). Janaína Ribeiro Oliveira

Prof(a). Dr(a). João Marcus Oliveira Andrade – Orientador/Presidente

Montes Claros, 16 de novembro de 2022.

Dedico este trabalho a toda minha família e amigos queridos, por todo o carinho, apoio e atenção. As minhas vitórias são mais do que minhas, são nossas!

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Deus, por tudo que sou e tenho, pela sabedoria que me concede, por ser meu porto seguro diante as dificuldades e tribulações, pelo amor incondicional que tem por mim e por sempre reavivar a fé e a esperança em meu coração.

A minha esposa Aline Macedo, pelo apoio e amor incondicional, por ter me auxiliado diante as dificuldade que passei e por sempre acreditar que eu seria capaz de vencer com o auxílio e a graça de Deus.

Aos meus pais, Noel Alves e Janayna Stéfany, pelos ensinamentos de vida e por serem a base para o meu crescimento pessoal e intelectual. A todos os demais familiares que sempre torceram pela minha vitória

Ao meu amigo e orientador, Dr. João Marcus Oliveira Andrade, por acreditar em mim e pelo amplo conhecimentos transmitido, durante toda trajetória acadêmica.

Aos meu grandes amigos: Juliana Pereira Andrade, Lilian Reis Amaro, Vera Lucia Medeiros, Diana Matos Silva, Alice Crespo, Karine Gusmão, Francisca Souza, Mauro Celio e Eliezer Francisco, por toda contribuição na concretização desse projeto e por todas as palavras e gestos de carinho.

A todos os professores que aceitaram o convite em compor a banca avaliadora na defesa desse projeto.

RESUMO

A obesidade materna e o sedentarismo são importantes fatores associados a desfechos materno-fetais desfavoráveis. O exercício físico materno promove importantes benefícios à saúde, no entanto, pouco se sabe sobre a sua influência sobre o desenvolvimento da prole. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos do exercício físico aeróbico no período gravídico-lactário de camundongos fêmeas com obesidade e sua influência sobre parâmetros corporais e bioquímicos da prole alimentada com dieta hiperglicídica. O estudo foi dividido em duas coortes, sendo a primeira realizada com camundongos fêmea da linhagem Swiss, randomizados em três grupos (n=8/grupo): *i*) grupo controle (DP), *ii*) grupo alimentado com dieta hiperglicídica (DHG) e *iii*) grupo alimentado com dieta hiperglicídica e submetido a exercício físico no período gravídico-lactário (DHG+Ex). Após período de indução da obesidade, os animais foram acasalados e iniciado o protocolo de exercício físico aeróbico durante o período gravídico-lactário (cerca de 42 dias), em dias alternados, em velocidade de 10 m./min por 30 minutos por dia. A segunda coorte compreendeu o acompanhamento das proles advindas dos animais da primeira coorte. Foram constituídos três grupos de animais machos (n=5 animal/grupo) alimentados com dieta hiperglicídica durante oito semanas. Foram mensurados parâmetros corporais e bioquímicos tanto da mães quanto da prole. Os resultados apontam que o grupo de mães submetidas a exercício físico apresentaram menor peso corporal, do tecido adiposo ovariano e da adiposidade em relação ao grupo DHG, além de melhora níveis séricos de glicose de jejum, colesterol total e LDL-c. Dados de nascimento da prole mostraram que fetos originados de mães submetidas a exercício físico apresentaram menor peso em relação aos grupos DP e DHG. Os resultados de análise de composição corporal das proles mostraram que os animais oriundos de mães DHG+Ex apresentaram menor peso corporal médio em relação ao grupo DP e menores adiposidade corporal e peso do tecido adiposo epididimal em relação ao grupo DHG. A avaliação do perfil glicêmico evidenciou aumento da tolerância à glicose e sensibilidade insulínica nos animais DHG+Ex em relação ao grupo DHG; esses achados foram acompanhados por menores níveis de glicose em jejum entre DP e DHG+Ex. Já para o perfil lipídico, houve diminuição dos níveis de colesterol total e triglicérides nos animais originados de mães submetidas a exercício físico. Em conjunto, esses achados sugerem que exercício físico durante o período gravídico-lactário traz benefícios para a saúde materna e favorece fenótipo metabólico da prole, mesmo esta estando submetida a um ambiente obesogênico.

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

ABSTRACT

Maternal obesity and sedentary lifestyle are important factors associated with unfavorable maternal-fetal outcomes. Maternal physical exercise promotes important health benefits, however, little is known about its influence on offspring development. Thus, the present study aims to evaluate the effects of aerobic physical exercise in the pregnancy-lactary period of female mice with obesity and its influence on body and biochemical parameters of the offspring fed a high-glycemic diet. The study was divided into two cohorts, the first performed with female Swiss mice, randomized into three groups (n=8/group): i) control group (DP), ii) group fed a high-glycemic diet (DHG) and iii) group fed a high-glycemic diet and submitted to physical exercise during pregnancy and lactation (DHG+Ex). After the obesity induction period, the animals were mated and the aerobic physical exercise protocol started during the pregnancy-lactation period (about 42 days), on alternate days, at a speed of 10 m./min for 30 minutes a day. The second cohort included monitoring the offspring from the animals in the first cohort. Three groups of male animals (n=5 animal/group) fed a high-glycemic diet for eight weeks were constituted. Body and biochemical parameters of both mothers and offspring were measured. The results indicate that the group of mothers submitted to physical exercise had lower body weight, ovarian adipose tissue and adiposity compared to the DHG group, in addition to improved serum levels of fasting glucose, total cholesterol and LDL-c. Birth data of the offspring showed that fetuses from mothers submitted to physical exercise had lower weight compared to the PD and DHG groups. The results of the body composition analysis of the offspring showed that the animals from DHG+Ex mothers had lower mean body weight compared to the DP group and lower body adiposity and epididymal adipose tissue weight compared to the DHG group. The evaluation of the glycemic profile showed an increase in glucose tolerance and insulin sensitivity in the DHG+Ex animals compared to the DHG group; these findings were accompanied by lower fasting glucose levels between PD and DHG+Ex. As for the lipid profile, there was a decrease in the levels of total cholesterol and triglycerides in the animals originating from mothers submitted to physical exercise. Taken together, these findings suggest that physical exercise during pregnancy and lactation brings benefits to maternal health and favors the offspring's metabolic phenotype, even when submitted to an obesogenic environment.

Keywords: Maternal obesity. Physical exercise. Metabolism.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 PRODUTOS	17
3.1 Artigo 1: Exercício físico materno protege a prole de efeitos deletérios associados ao consumo de dieta hiperglicídica	17
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença pandêmica, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal resultante de um desbalanço energético, e está fortemente associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes e doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) (1). A obesidade é uma doença multifatorial, sobretudo associada à adoção de estilo de vida sedentário e do consumo de dietas ricas em calorias (2). Em todo o mundo, observa-se incremento das taxas de prevalência da obesidade e estimativas apontam que em 2016, 1,9 bilhão dos adultos apresentaram sobrepeso ou obesidade (3), sendo que até 2030 cerca de 20% da população adulta será portadora da obesidade (4). No Brasil, o cenário é semelhante, com aumento da prevalência de obesidade de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019 (5). Ademais, de 1990 a 2015, houve um aumento na taxa global de morte relacionada ao IMC elevado, de 41,9 mortes por 100.000 habitantes em 1990 para 53,7 mortes em 2015 (6).

Observa também aumento da prevalência de obesidade em mulheres em idade reprodutiva (7), com ocorrência, em 2025, de mais de 21% (3). A obesidade materna está associada a maior risco de desenvolvimento de complicações maternas na gravidez (como doença hipertensiva específica da gravidez, diabetes gestacional e parto cesariana), de resultados perinatais adversos (prematuridade, morte fetal/neonatal, macrossomia) e de alterações metabólicas e corporais na prole na fase infantil e adulta, incluindo a própria obesidade (8-13). Estudos apontam ainda, para a relação entre obesidade materna e a saúde da prole, influenciando em aspectos metabólicos e do desenvolvimento neuropsicomotor (13-17). Especula-se que os efeitos da obesidade materna sobre a prole são mediadas, pelo menos em parte, por mudanças nos processos epigenéticos, que afetam diversos processos funcionais (como de homeostase glicêmica e lipídica) e por alterações no microbioma intestinal (18-21). Ademais, a obesidade materna pode implicar em alterações placentárias, por decorrência de aumento da inflamação e do estresse oxidativo, levando à alterações morfológicas e estruturais desse órgão (13) (Figura 1).

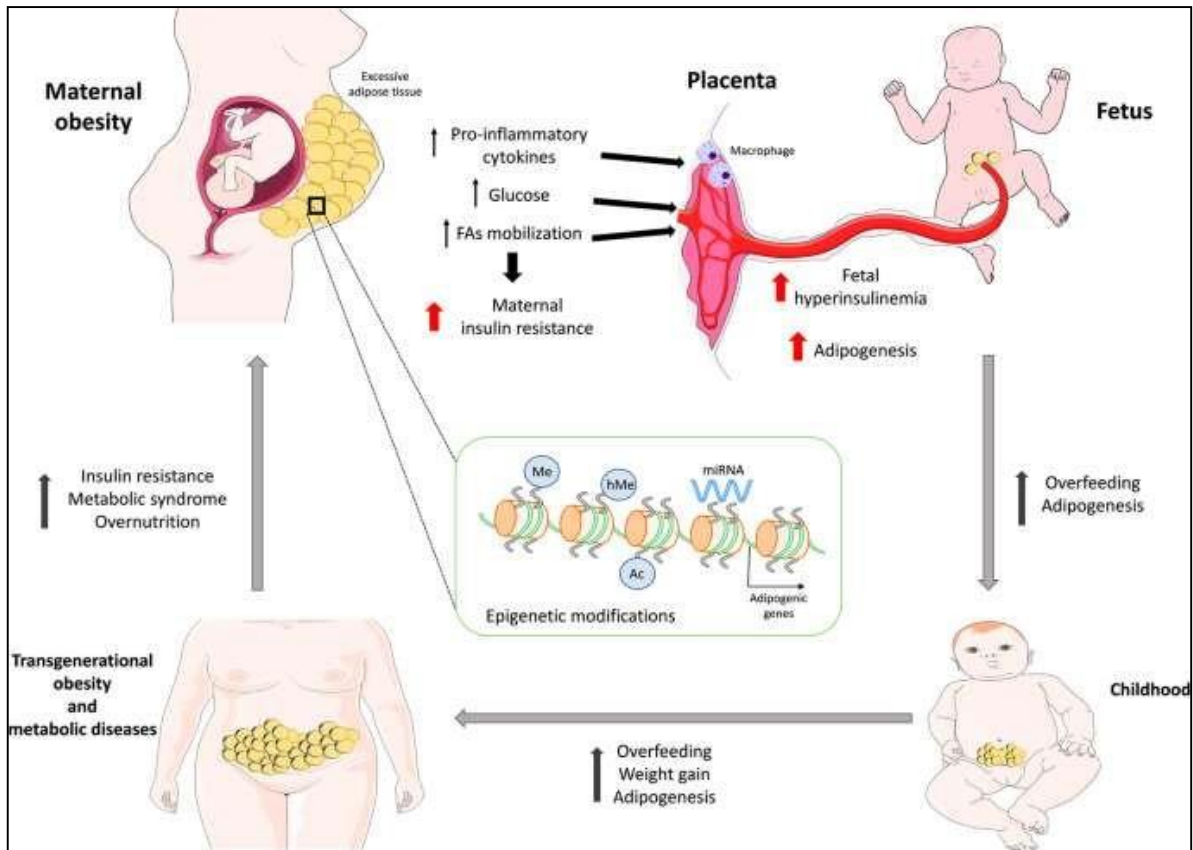


Figura 1. A interação dos efeitos da obesidade materna na placenta e no feto e suas consequências para a prole na vida adulta do ponto de vista epigenéticos. Retirado de Corrales et al. (18).

A fisiopatologia da obesidade é complexa e é regulada, especialmente pelo tecido adiposo branco (TAB). Sabe-se que o TAB exerce diversas funções biológicas no corpo, especialmente a produção e liberação de citocinas (adipocinas), que exercem efeitos locais (sobre o próprio TAB) e sistêmicos (de modo a participar de diversos processos fisiopatológicos, como a homeostase lipídica e glicêmica, a modulação do apetite, da microbiota intestinal e da resposta imunológica) (22-24). Em resposta ao balanço energético positivo, o TAB se expande, aumentando o armazenamento de triacilglicerol pelos adipócitos (hipertrofia) e induzindo o processo de adipogênese (formação de novos adipócitos). Sistematically, o TAB sofre alterações, levando ao recrutamento de células imunológicas, e consequente produção de adipocinas proinflamatórias, que agem localmente, potencializando a disfunção do TAB, e à distância, participando da fisiopatologia de diversas doenças, como a lesão endotelial, a DHGNA e o processo de neuroinflamação (25-27). No contexto da obesidade materna, as adipocinas podem afetar a dinâmica placentária.

Diversos fatores ambientais estão associados ao desenvolvimento da obesidade, destacando-se o sedentarismo. O sedentarismo é um problema de saúde pública mundial devido sua estreita relação com o desenvolvimentos de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como obesidade, diabetes, câncer, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (como por exemplo, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico). Estima-se que aproximadamente 27,5% dos adultos e 81% dos adolescentes são sedentários, ou seja, não praticam, ao mínimo, 150 ou mais minutos/semanais de atividade física moderada a vigorosa (28, 29).

Em contrapartida, o exercício físico é uma das mais importantes estratégias de promoção de saúde, prevenção e tratamento de diversas DCNT e vários mecanismos biológicos podem ser responsáveis pela redução dos fatores de risco para doenças crônicas e morte prematura associada ao exercício físico (30), como redução do peso corporal; aumento da sensibilidade à insulina e melhora a tolerância à glicose; diminuição dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, prevenindo o processo aterosclerótico; redução da pressão arterial e do dano endotelial; minimização do processo inflamatório deflagrado pela obesidade; melhora da função cardiorrespiratória; e de aspectos relacionados à saúde mental (31-35).

Sob condições de exercício físico, os músculos e o tecido adiposo branco podem produzir e liberar moléculas, enzimas ou peptídeos sinalizadores, denominados citocinas. Essas moléculas podem exercer ações parácrinas e endócrinas (36) e têm sido associadas aos efeitos benéficos do exercício físico à saúde (37). De fato, essas citocina são plausivelmente necessárias para a homeostase de todo o corpo e influencia aspectos funcionais de diferentes tecidos, como o cardíaco, neurológico, pancreático, ósseo, intestinal, hepático e placentário (37-40).

No contexto materno/prole, a prática de exercício físico está associado a melhora metabólica. Consistentemente, a recente metanálise de ensaios clínicos mostrou que exercícios aeróbicos e anaeróbicos durante a gravidez reduzem o risco de obesidade gestacional e diabetes (41). Além disso, o exercício físico materno reduz os fatores de risco de macrosomia e disfunção metabólica fetal e melhora a capacidade física da prole, tornando-a fisicamente mais ativa e, assim, reduzindo o risco de obesidade no início da vida (42, 43). Filhos nascidos de mães submetidas a exercício físico têm menor Índice de Massa Corporal (IMC) em comparação com mães sedentárias (44, 45). Ademais, consistente com os estudos anteriores relatando os efeitos benéficos do exercício físico no desenvolvimento placentário (46, 47). Son et al. reportaram que o exercício gestacional melhorou a vascularização placentária e ativou o transporte de

nutrientes, protegendo contra o efeito adverso da obesidade materna no desenvolvimento fetal (48).

Além dos estudos em humanos, efeitos benéficos semelhantes foram observados em estudos com animais (48, 49). Assim, o exercício físico foi capaz de reduzir o ganho de peso corporal e melhorar a tolerância à glicose em mães e seus filhos (50, 51). Esses benefícios podem ser devidos ao aumento do gasto energético, devido efeitos sobre a termogênese e a função oxidativa do músculo esquelético e tecido adiposo marrom da prole (52, 53). Consistentemente, outros estudos sugerem que o exercício materno pré e/ou durante a gestação é benéfico para a saúde metabólica da prole feminina e masculina, melhorando a tolerância à glicose periférica (41, 54). A Figura 2 mostra os benefícios do exercício físico materno/paterno sobre a prole.

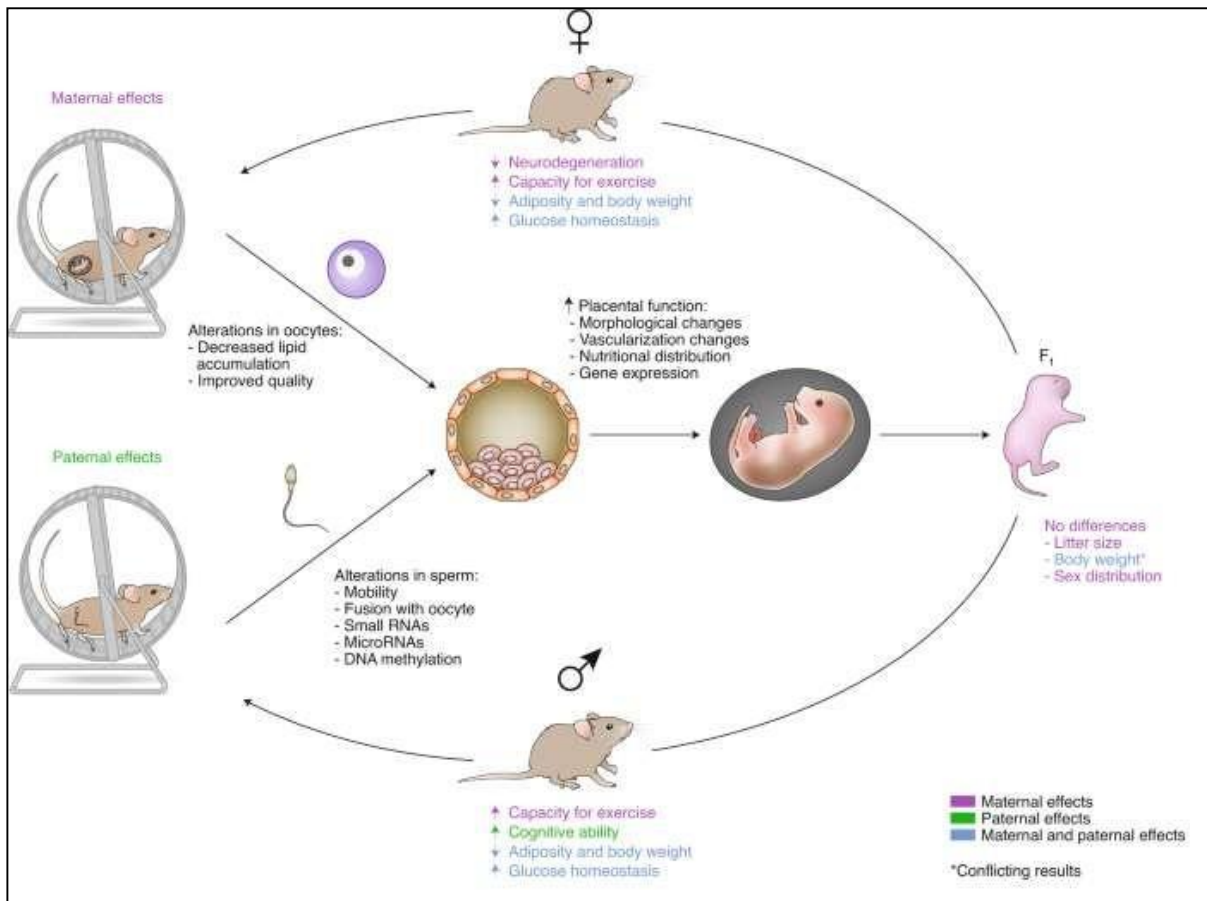


Figura 2. Efeitos do exercício físico materno e paterno no metabolismo da prole F1. O exercício físico materno melhora vários aspectos no metabolismo da prole, como aumento da capacidade cardiorrespiratória, melhora no desempenho cognitivo e da homeostase glicêmica e diminuição da adiposidade e peso corporal. Retirado de Kusuyama *et al.* 2020 (41).

Neste contexto, diante dos potenciais efeitos benéficos do exercício físico sobre a obesidade materna e o desenvolvimento da prole, o presente estudo levanta a seguinte questão norteadora:

a) a prática de exercício físico aeróbico no período gravídico-lactário em camundongos com obesidade pode gerar uma resposta protetora à prole exposta a um ambiente obesogênico?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do exercício físico aeróbico durante o período gravídico-lactário de camundongos fêmeas com obesidade sobre parâmetros metabólicos da prole alimentada com dieta hiperglicídica.

2.2 Objetivos específicos:

Avaliar os efeitos do exercício físico aeróbico materno sobre:

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

3 PRODUTOS TÉCNICO-CIENTÍFICOS

Artigo 1: Exercício físico materno protege a prole de efeitos deletérios associados ao consumo de dieta hiperglicídica, com intenção de submissão ao periódico *Molecular and Cellular Endocrinology* (Fator de impacto: 3,2; Qualis CAPES: A2 na área interdisciplinar).

3.1 Artigo 1

Exercício físico materno protege a prole de efeitos deletérios associados ao consumo de dieta hiperglicídica

Matheus Felipe Alves¹; Diana Matos Silva²; João Marcus Oliveira Andrade^{1,2,3}

¹ Programa de Pós- Graduação em Alimentos e Saúde (PPGAS). Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS). Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

³ Departamento de Enfermagem. Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

O sedentarismo no período pré-gestacional e/ou gestacional é um importante fator associado ao desenvolvimento da obesidade materna, com importantes repercussões para a prole. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos do exercício físico em camundongos fêmea no período gravídico-lactário sobre o metabolismo da prole adulta alimentada com dieta hiperglicídica. O estudo foi dividido em duas coortes, sendo a primeira realizada com 24 camundongos fêmea randomizados em três grupos: *i*) grupo controle (DP), *ii*) grupo alimentado com dieta hiperglicídica (DHG) e *iii*) grupo alimentado com dieta hiperglicídica + exercício físico aeróbico (DHG+Ex) no período gravídico-lactário. A segunda coorte compreendeu o acompanhamento das proles advindas dos animais da primeira coorte (n=5 animais machos/grupo). Foram mensurados parâmetros corporais e bioquímicos. Nas mães, o exercício físico foi capaz de diminuir o peso e a adiposidade corporal, além dos níveis de glicose, colesterol total e LDL-c. Na prole, observou menor peso ao nascimento, mantendo a mesma tendência da fase adulta, além de diminuição da adiposidade corporal; nos parâmetros bioquímicos foram observados menores níveis de glicose, colesterol total e triglicerídeos. Em conjunto, esses achados sugerem que o exercício físico no período gravídico-lactário pode favorecer um fenótipo metabólico benéfico na prole, mesmo esta estando submetida a um ambiente obesogênico.

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

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal, sendo diagnóstica pelo Índice de Massa Corporal $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ou pela circunferência abdominal $> 94 \text{ cm}$ e 88 cm em homens e mulheres, respectivamente. É um distúrbio metabólico multifatorial, envolvendo fatores ambientais, genéticos e epigenéticos, com crescentes taxas de prevalência e estreita relação com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes e câncer (1). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, quase 39% dos adultos com 18 anos ou mais estavam acima do peso em 2016 e 13% eram obesos, incluindo em mulheres em idade reprodutiva (2-4)

A obesidade materna é caracterizada por alterações no peso corporal pré-gestacional ou gestacional, sendo influenciada por diversos fatores ambientais, como sedentarismo e dietas hipercalóricas. Está fortemente associada ao aumento do risco de desenvolvimento de complicações materno-fetais, como risco de diabetes gestacional, doença hipertensiva específica da gravidez, anomalias congênitas, macrosomia, morte fetal, cesariana e hemorragia pós-parto (5-7)

Ademais, tem-se observado importante associação entre a obesidade materna e o metabolismo da prole. Um ambiente materno obesogênico, pré-gestacional, gestacional e lactário, aumenta o risco de desenvolvimento de obesidade e doenças cardiometabólicas na prole na fase adulta, além de levar a um pior desempenho cognitivo e aumento do risco de distúrbios do neurodesenvolvimento (8, 9). Evidências apontam que os efeitos causais da obesidade materna no desenvolvimento da prole, são mediadas, ainda que em parte, por mudanças nos processos epigenéticos, como alterações na metilação do DNA (10, 11).

A adoção de estratégias terapêuticas que minimizem os impactos da obesidade materna emerge como um promissor campo de investigação científica.

O exercício físico é uma das mais importantes estratégias de promoção de saúde, modulando benéficamente, diversas respostas corporais, que agem reduzindo o risco de desenvolvimento de muitas doenças crônicas (12). É capaz de modular a expressão de citocinas pelo músculo esquelético e tecido adiposo branco, diminuindo a deposição de gordura hepática, a adiposidade visceral e aumentando a massa muscular, além de aumentar a sensibilidade insulínica e reduzir a inflamação sistêmica de baixo grau que é associada à obesidade (13). Evidências apontam que intervenções maternas, incluindo dieta e exercício físico, podem reduzir a influência metabólica adversa na prole, reduzindo o ganho de peso, distúrbios cardiovasculares e melhorando a tolerância à glicose (14).

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

2 MATERIAS E MÉTODO

2.1 Desenho do estudo

Consiste em um estudo experimental dividido em duas coortes. **A coorte 1** foi constituída por 24 camundongos fêmea, primíparas, da linhagem Swiss, com seis semanas de vida, divididos em dois grupos, de acordo com o tipo de dieta recebida: *i*) dieta padrão

(DP; n=8 animais) e *ii*) dieta hiperglicídica (DHG; n=16 animais), durante 14 semanas para indução da obesidade. Após esse período, o grupo DHG foi subdividido em dois grupos: DHG e DHG + exercício físico aeróbico (DHG+Ex) e todos animais foram acasalados na proporção 1 macho / 2 fêmeas. Logo após a identificação do tampão mucoso vaginal (sinal de presunção da prenhez), foi iniciado o programa de treinamento, estendendo-se pelo período gravídico/lactário, que compreendeu seis semanas (Figura 1). Após o desmame, as proles foram randomizadas em novos grupos de estudo, constituindo a coorte 2. **A coorte 2** foi realizada com 15 camundongos machos de quatro semanas de idade, divididos em três grupos (n=5 animais/grupo) → DP, DHG e DHG+Ex, originados dos animais da coorte 1. As proles foram acompanhadas por oito semanas e alimentadas com dieta hiperglicídica.

Os grupos foram mantidos em gaiolas (41x34x18 cm; n=4/5 animais por gaiola), sob ciclo de luminosidade (claro-escuro) de 12/12 horas (luzes acesas das 7:00 às 19:00) a 25±2°C, umidade relativa do ar de 60±5%, e baixo nível sonoro <40 dB, além de livre acesso à dieta e água. No experimento foi usada dieta padrão (grupo DP) composta 65,8% de carboidratos, 3,1% de gorduras e 31,1% de proteínas, contendo 4,0 Kcal/g e dieta hiperglicídica (DHG) é composta por 45% de leite condensado, 10% de açúcar refinado e 45% da dieta padrão; a composição de macronutrientes é de 74,2% de carboidratos, 5,8% de gorduras e 20% de proteínas, contendo 4,4 Kcal/g; a DHG possui alto teor de carboidratos refinados (primariamente sacarose) quando comparada à dieta DP; desse modo, tendo importantes propriedades de indução de ganho de gordura corporal e de alterações metabólicas (15-17).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação e Bem-Estar Animal (CEEBEA) da Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil (nº 203/2021).

2.2 Mensuração do peso corporal e do consumo alimentar

O peso corporal e o consumo alimentar dos animais foram mensurados duas vezes por semana, em dias e horários fixos e previamente definidos (terça-feira e sexta-feira, às 8:00), usando balança semi-analítica. Para o peso corporal foram registrados os valores por animal, em gramas, ao longo de todo o tempo do experimento, bem como as médias por grupo em cada dia de mensuração. Em relação ao consumo alimentar em calorias, foi obtida a média por grupo, sendo corrigida pelo peso corporal e pelo intervalo de dias (consumo alimentar final – consumo alimentar inicial = x; x/animais por gaiola/número de dias = y; y/peso corporal médio do grupo no período de avaliação).

2.3 Protocolo de exercício físico em esteira

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

corrida com velocidade incremental até a fadiga, ocorrido no último dia de semana de aclimação. Os animais foram submetidos ao exercício físico durante todo o período gravídico-lactário, em dias alternados por 30 minutos, a uma velocidade de 10 m/min.

2.4 Ultrassonografia do tecido adiposo gonadal

As imagens de ultrassonografia da espessura do tecido adiposo gonadal dos camundongos fêmea (mães) foram obtidas na última semana da fase de indução de obesidade para comprovar as alterações da adiposidade corporal induzida pela dieta hiperglicídica. Os animais foram anestesiados usando Quetamina (100 mg/Kg) e Xilazina (30 mg/Kg) (Ceva Santé Animale®, Brazil) via intraperitoneal, e em seguida submetidos à tricotomização da região abdominal. Para aquisição das imagens, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, imobilizados manualmente; usou-se o aparelho ultrassonográfico GE LOGIQ e com transdutor de alta frequência L8-18i (GE Healthcare, EUA). Todas as imagens foram realizadas no modo de brilho fundamental (modo B), com otimização de ganho e as configurações de compensação de ganho de tempo foram mantidas constante ao longo do experimento.

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

O teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipTTG) foi realizado após jejum noturno de 12 horas, usando injeção intraperitoneal de glicose hipertônica a 50% peso/volume (Samtec®, Brasil) na dose de 2g/Kg de peso corporal. Foram obtidas amostras de sangue periférico através de pequeno corte na porção distal da cauda dos animais, em um volume estimado em 5-10µL por coleta, nos tempos 0 (basal), 15, 30, 60

e 120 minutos após a injeção para mensuração dos níveis de glicose, usando glicosímetro Accu-Chek (Roche Diagnostics®, USA).

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

2.5 Eutanásia e análise da composição corporal

Após jejum noturno de 12 horas, os animais foram anestesiados usando Cloridrato de Ketamina 100mg/Kg e Xilazina 30mg/Kg por via intraperitoneal e em seguida, foram submetidos à eutanásia pela técnica de decapitação por guilhotina. Imediatamente após o sacrifício, foram obtidas amostras de sangue total e realizadas as coletas de tecido adiposo branco (epididimal, mesentérico, retroperitoneal e inguinal) e marrom. O índice de adiposidade corporal (%) foi calculada a partir da fórmula: \sum peso dos tecidos epididimal, mesentérico e retroperitoneal (g)/peso do animal (g) x 100). O peso do tecido adiposo inguinal e marrom foram corrigido pelo peso corporal do animal em gramas: peso do tecido adiposo (g)/peso do animal (g).

2.6 Determinação de parâmetros bioquímicos

O soro foi obtido após centrifugação do sangue total a 3.200 rpm por 10 minutos e armazenado a -20°C até a realização das análises bioquímicas. Foram avaliados níveis

de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, glicose e insulina usando kits específicos (In Vitro Diagnostica®, Brasil) e analisados no aparelho Humastar 200 (In Vitro Diagnostica®, Brasil). Os níveis de lipoproteína de alta densidade baixa densidade (LDL) foi calculado usada a fórmula proposta por Friedewald (18).

2.8 Análises estatísticas

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

3 RESULTADOS

No período de indução de obesidade, foi observado maior ganho de peso corporal no grupo DHG (DP: $7,35 \pm 1,15$ vs. DHG: $17,46 \pm 2,26$; $p=0,0072$) acompanhado por mais espessura do coxim de tecido adiposo gonadal (DP: $0,66 \pm 0,03$ vs. DHG: $0,97 \pm 0,03$; $p < 0,0001$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa para o consumo alimentar em Kcal/dia/animal corrigido pelo peso corporal (DP: $0,58 \pm 0,02$ vs. DHG: $0,59 \pm 0,02$; $p=0,77$). Assim, mostra-se que a dieta hiperglicídica foi capaz de induzir a obesidade nos animais.

No período gravídico-lactário, os animais submetidos a exercício físico apresentaram menor peso corporal em relação ao grupo DHG (DP: $46,42 \pm 1,84$; DHG:

56,92 ± 2,99; DHG+Ex: 42,60 ± 1,04; p=0,0003; Figuras 2A-B). Esses achados foram seguidos por menor adiposidade corporal (DP: 0,05 ± 0,003; DHG: 0,13 ± 0,020; DHG+Ex: 0,06 ± 0,009; p=0,0005; Figura 2C) e peso do tecido adiposo ovariano (DP: 0,034 ± 0,004; DHG: 0,076 ± 0,014; DHG+EX: 0,040 ± 0,008; p=0,013; Figura 2D). Não foi observada diferença estatisticamente significativa no consumo alimentar no período gravídico-lactário (Figura 3E).

Os resultados dos perfis glicêmico e lipídico são trazidos na Tabela 1. Observa melhora dos níveis séricos no grupo DHG+Ex vs. DHG para glicose de jejum, colesterol total e LDL-c.

Dados de nascimento da prole mostraram não haver diferenças em relação ao tamanho da prole (DP: 6,0 ± 0,96; DHG: 7,0 ± 1,01; DHG+Ex: 7,0 ± 0,84; p=0,31) e comprimento fetal (DP: 1,94 ± 0,04; DHG: 1,90 ± 0,01; DHG+Ex: 1,82 ± 0,04; p=0,11). Os fetos originados de mães submetidas a exercício físico apresentaram menor peso em relação aos grupos DP e DHG (DP: 1,83 ± 0,05; DHG: 3,03 ± 0,04; DHG+Ex: 1,50 ± 0,025; p<0,0001).

Os resultados de análise de composição corporal das proles acompanhadas mostraram que os animais oriundos de mães DHG+Ex apresentaram menor peso corporal médio em relação ao grupo DP (DP: 48,87 ± 1,56; DHG: 44,46 ± 1,25; DHG+Ex: 41,89; p=0,018; Figuras 3A-B). Para a adiposidade corporal e peso do tecido adiposo epididimal foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre DHG e DHG+Ex (Figuras 3D-D). Para o consumo alimentar em Kcal/dia não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Figura 3E).

Para o perfil glicêmico, foi evidenciado melhora da tolerância à glicose e sensibilidade insulínica nos animais DHG+Ex em relação ao grupo DHG (Figuras 4A-

B). Esses achados foram acompanhados por menores níveis de glicose em jejum entre DP e DHG+Ex (Figura 4C). Para os níveis de insulina, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Figura 4D). Os resultados de análise do perfil lipídico indicaram diminuição dos níveis de colesterol total e triglicerídeos nos animais originados de mães submetidas a exercício físico (Figuras 4E-F). Para os níveis de HDL e LDL-c não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Figuras 4G-H).

DISCUSSÃO

A obesidade materna afeta negativamente o desenvolvimento da prole e a saúde da mãe imprimindo efeitos metabólicos desfavoráveis. A identificação de estratégias que minimizem os efeitos negativos da obesidade emerge como um promissor campo de investigação científica. Há muito tempo se reconhece o efeito do exercício físico na melhora da saúde metabólica em populações obesas e, na gravidez é reconhecido por ser benéfico tanto para a mãe, quanto para a prole em desenvolvimento. No presente estudo hipotenzamos que o exercício físico no período gravídico-lactário, em camundongos fêmeas com obesidade e submetidos a um ambiente obesogênico, pode reverter os efeitos deletérios da obesidade nos parâmetros corporais e metabólicos das mães e sua prole. Evidenciamos que o exercício físico foi capaz de reduzir nas mães, o peso e a adiposidade corporal. Além de alterar positivamente os perfis glicêmicos e lipídicos (por diminuição do Colesterol total e LDL-c); na prole, observou-se menor peso ao nascer, menor adiposidade e espessura do tecido adiposo epididimal, melhora da tolerância a glicose e sensibilidade a insulina, dos níveis de glicose em jejum e dos parâmetros lipídicos (por diminuição do Colesterol total e triglicerídeos).

Existe uma extensa literatura sobre os efeitos do exercício físico na gravidez e na modulação de parâmetros metabólicos da prole. Em nosso estudo, foram observados efeitos sobre o peso e a adiposidade corporal, tanto na mãe quanto nos descendentes. Corroborando com nossos achados, Barakat et al demonstrou que o exercício físico durante a gestação pode reduzir riscos de ganho de peso materno excessivo e diabetes gestacional (19). Em estudo com modelo murino envolvendo obesidade materna e prática de exercícios físicos, foi mostrado que essa prática no período gestacional confere benefícios sobre a saúde da mãe e seus descendentes atenuando o ganho de peso corporal e alterando o metabolismo da glicose (20). Em outro estudo com camundongos, o exercício antes e durante a gestação demonstrou melhorar o efeito prejudicial de uma dieta hipercalórica materna na mãe e na prole (21). Uma possível explicação para a correlação entre a obesidade materna e a prática de exercício físico, pode estar relacionada ao aumento da ativação do tecido adiposo marrom e escurecimento do tecido adiposo branco, bem como a modulação da homeostase da glicose e mecanismos de sinalização de insulina, impondo influências positivas na função metabólica dos descendentes.

Em relação aos parâmetros associados ao perfil glicêmico, nosso estudo evidenciou importantes benefícios do exercício físico sobre o metabolismo da glicose na mãe e na prole. Consistente com os nossos achados, Stanford et al. apontou que a prática de exercício materno, em modelo murino alimentado com dieta hiperlipídica, melhora a homeostase da glicose, a tolerância a glicose e a sensibilidade à insulina (21), por modular a absorção da glicose no músculo e no tecido adiposo branco, através do aumento da expressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4) (22) e por melhorar a biogênese mitocondrial. Sendo ratificado por outros estudos (22, 23). Por outro lado, outras pesquisas apontaram para o efeito da dieta hiperlipídica e do exercício físico na sensibilidade periférica a insulina, tolerância a glicose e homeostase energética. A

atividade física foi capaz de melhorar os níveis séricos de adiponectina, de favorecer a sinalização da insulina (via fosforilação de IRS-1 e Akt), de ativar a via AMPK/ACC e por consequência, promover a regulação do metabolismo da glicose e a sensibilidade a insulina (24, 25).

Quanto aos parâmetros lipídicos foi evidenciado que a atividade física induziu alterações positivas no metabolismo lipídico na Mãe e na prole. Em estudos realizados em humanos e idosos humanos foi observado que o exercício físico favoreceu a regulação positiva dos níveis de colesterol total e de LDL (26). Convergente aos nossos achados, um estudo realizado com ratas Dawley, alimentadas com dieta de alto teor de sacarose (HFHS), observou-se melhora nos níveis de triglicérides, CT, glicemia e peso corporal nas mães exercitadas e na prole, em relação ao grupo sedentário (27).

Ademais, o estudo de Jun Seok Son et al demonstrou que o exercício físico foi capaz de modular a fosforilação da proteína AMPK dependente de AMPc (25). Essa pode ser uma possível explicação para a modulação dos parâmetros lipídicos encontrados. A regulação positiva da homeostase lipídica, pela ação da atividade física materna, ativa a enzima Lipase Hormônio Sensível (LHS), inativa a ação da enzima Acetil-CoA carboxilase (ACC), inibe a ação da HMG-CoA redutase (HMGR) e reduz a transcrição da proteína de ligação ao elemento de resposta a carboidrato (ChREBP) resultando em desfechos positivos nas vias glicolíticas e lipogênicas para a mãe e para a prole (25).

Nesse estudo, foi ainda observada uma ampla proteção da prole (DHG+Ex), advinda de mães alimentadas com dieta hipercalórica e submetidas à prática de exercício físico aeróbico. Uma possível explicação para esses resultados, e que não foram investigados em nosso estudo, certamente envolve o papel do exercício físico na modulação de programação metabólica, via processos epigenéticos. Estudos recentes

apontaram o envolvimento das modificações epigenéticas na proteção de vários aspectos exercida pelo exercício físico, em especial a disfunção metabólica induzida por dieta hipercalórica. Isso sugere que os benefícios do exercício podem ser herdados (28, 29), com consequências intergeracionais positivas em termo de saúde.

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

Figura 1.



Figura 1. Linha do tempo do estudo.

Figura 2.

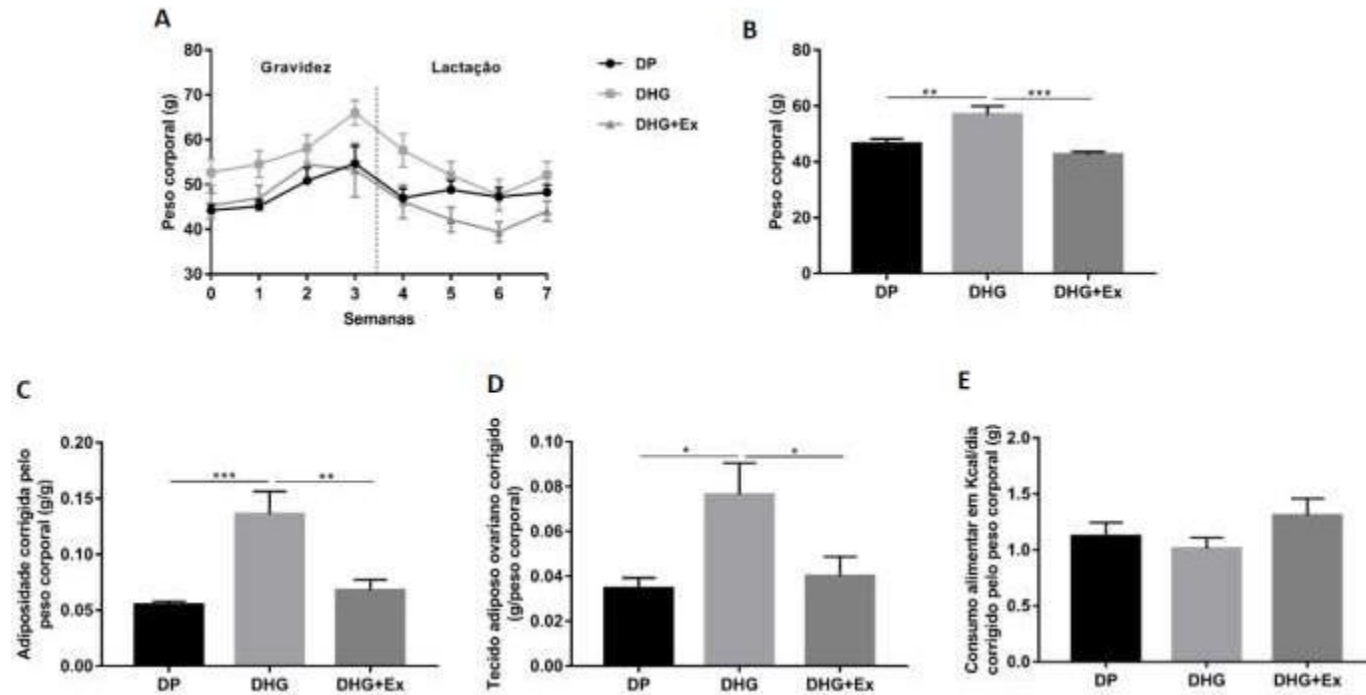


Figura 2. Efeitos do exercício físico sobre a composição corporal e consumo alimentar no período gravídico-lactário. Peso corporal em gramas no período gravídico-lactário (A-B), adiposidade visceral corrigida pelo peso corporal (C), peso do tecido adiposo ovariano corrigido pelo peso corporal (D), consumo alimentar em Kcal/animal/dia corrigida pelo peso corporal (E). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=8 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Dados analisados por *One-way ANOVA test* e *pós-teste de Bonferroni*.

Figura 3.

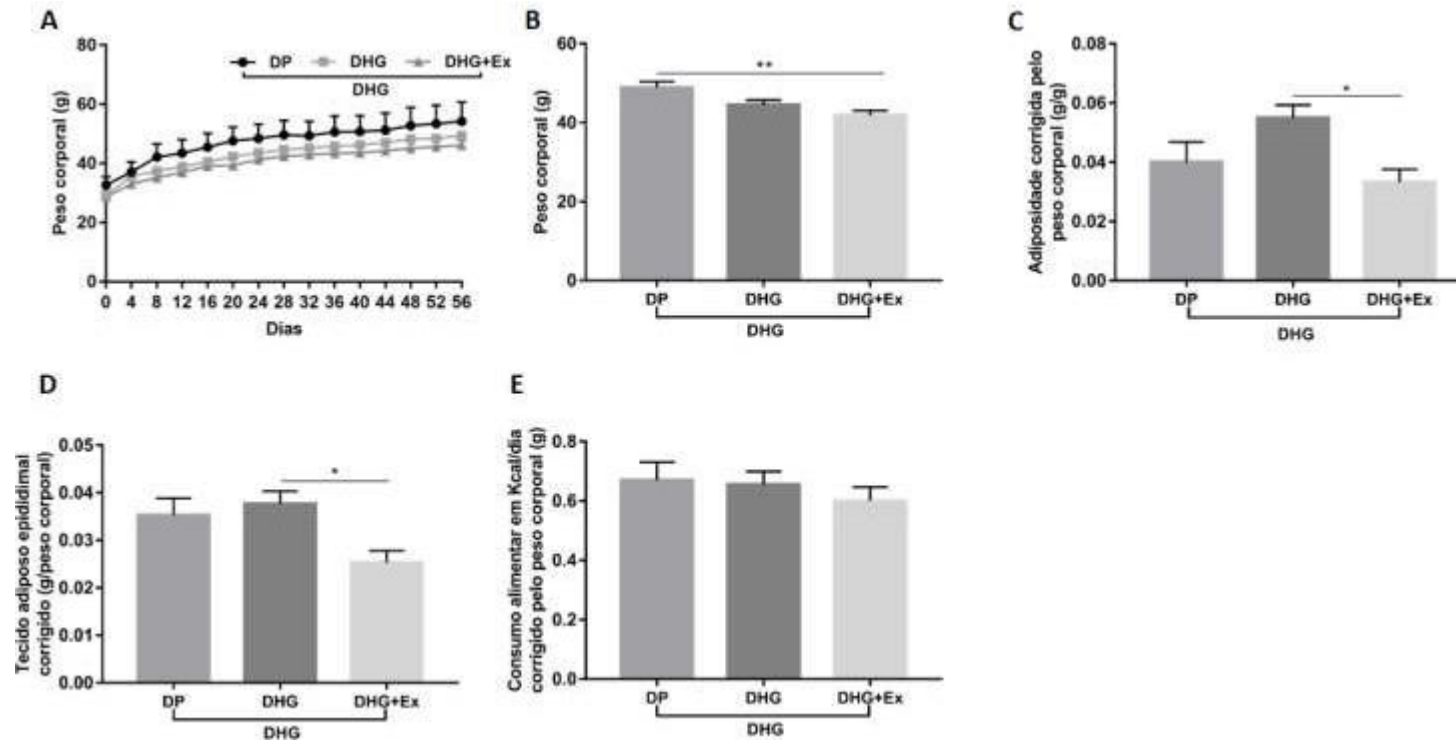


Figura 3. Efeitos do exercício físico materno sobre a composição corporal e consumo alimentar da prole. Ganho de peso (A), peso corporal médio (B), adiposidade corporal (C), peso do tecido adiposo epididimal corrigido pelo peso corporal (D), consumo alimentar em Kcal/animal/dia corrigido pelo peso corporal (E). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=5 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Dados analisados por *One-way ANOVA test* e pós-teste de *Bonferroni*.

Figura 4.

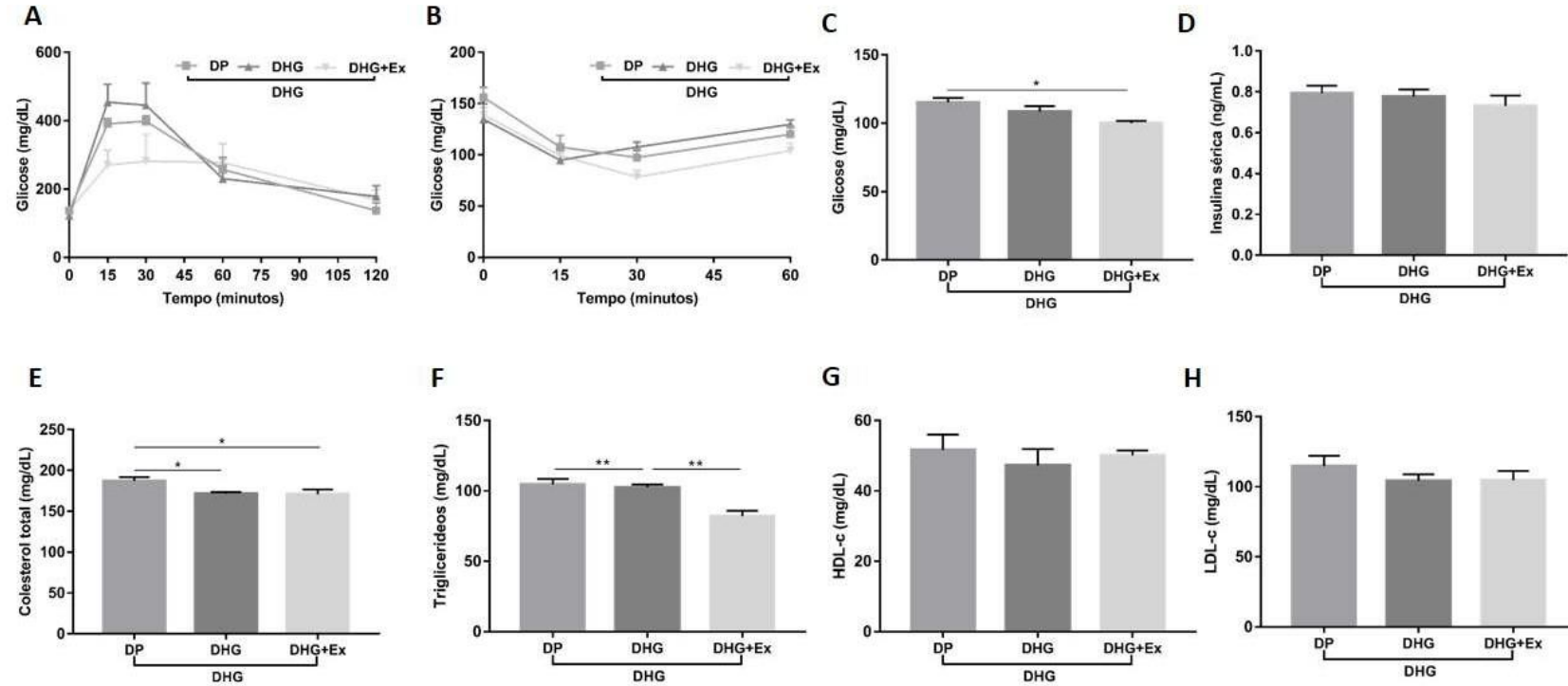


Figura 4. Efeitos do exercício físico materno sobre o perfil glicêmico e lipídico da prole. Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (A), teste intraperitoneal de sensibilidade à insulina (B), glicemia de jejum (C), insulina sérica (D), colesterol total (E), triglicérides (F), HDL-c (G), LDL-c (H). Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=5 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 e ****p<0,0001. Dados analisados por *One-way ANOVA test* para (C) e (D) e por *Two-Way Anova test* para (A) e (B) e *pós-teste de Bonferroni*.

Tabela 1. Efeitos do exercício físico sobre o perfil glicêmico e lipídico materno.

Parâmetros	DP	DHG	DHG+Ex	p-valor
Glicose	86,40 ± 2,24*	119,80 ± 2,95	96,60 ± 3,14 [§]	0,016
Insulina	0,80 ± 0,04	0,78 ± 0,04	0,78 ± 0,03	0,908
Colesterol total	170,20 ± 4,37*	198,20 ± 3,61	171,40 ± 5,43 [§]	0,001
Triglicerídeos	67,20 ± 3,68	75,80 ± 3,55	69,00 ± 3,72	0,253
HDL-c	45,00 ± 2,73	42,00 ± 2,60	52,00 ± 2,96	0,066
LDL-c	111,8 ± 4,52*	141,00 ± 5,23	105,60 ± 6,61 [§]	0,001

Dados apresentados em médias + erro padrão da média (n=5 animais/grupo). Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram indicadas como p<0,05 * DP vs. DHG; # DP vs. DHG+Ex; § DHG vs. DHG+Ex. Dados analisados por *One-way ANOVA test*) e pós-teste de *Bonferroni*

REFERÊNCIAS

1. Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, Despres JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034.
2. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
3. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Current obesity reports*. 2015;4(3):363-70.
4. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):254-66.
5. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal Body Mass Index and the Risk of Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-46.
6. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2008;1(4):170-8.
7. Creanga AA, Catalano PM, Bateman BT. Obesity in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;387(3):248-59.
8. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(1):53-64.
9. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(12):1025-36.
10. Şanlı E, Kabaran S. Maternal Obesity, Maternal Overnutrition and Fetal Programming: Effects of Epigenetic Mechanisms on the Development of Metabolic Disorders. *Current genomics*. 2019;20(6):419-27.
11. Reichetzeder C. Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(12):1710-22.
12. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2006;174(6):801-9.
13. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokinome: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(10):719-29.
14. Shrestha A, Prowak M, Berlandi-Short VM, Garay J, Ramalingam L. Maternal Obesity: A Focus on Maternal Interventions to Improve Health of Offspring. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:696812.
15. Menezes-Garcia Z, Oliveira MC, Lima RL, Soriani FM, Cisalpino D, Botion LM, et al. Lack of platelet-activating factor receptor protects mice against diet-induced adipose

inflammation and insulin-resistance despite fat pad expansion. *Obesity* (Silver Spring). 2014;22(3):663-72.

16. de Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Arifa RD, de Paula TP, Andrade JM, Santos SH, et al. Platelet-activating factor modulates fat storage in the liver induced by a high-refined carbohydrate-containing diet 2015 [updated Sep; cited 26 9]. 978-85]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013469>.
17. Oliveira MC, Menezes-Garcia Z, Henriques MC, Soriani FM, Pinho V, Faria AM, et al. Acute and sustained inflammation and metabolic dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing diet in mice. *Obesity* (Silver Spring). 2013;21(9):E396-406.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
19. Barakat R, Refoyo I, Coteron J, Franco E. Exercise during pregnancy has a preventative effect on excessive maternal weight gain and gestational diabetes. A randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2019;23(2):148-55.
20. Laker RC, Altintas A, Lillard TS, Zhang M, Connelly JJ, Sabik OL, et al. Exercise during pregnancy mitigates negative effects of parental obesity on metabolic function in adult mouse offspring. *J Appl Physiol* (1985). 2021;130(3):605-16.
21. Stanford KI, Lee MY, Getchell KM, So K, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise before and during pregnancy prevents the deleterious effects of maternal high-fat feeding on metabolic health of male offspring. *Diabetes*. 2015;64(2):427-33.
22. Raipuria M, Bahari H, Morris MJ. Effects of maternal diet and exercise during pregnancy on glucose metabolism in skeletal muscle and fat of weanling rats. *PLoS One*. 2015;10(4):e0120980.
23. Carter LG, Qi NR, De Cabo R, Pearson KJ. Maternal exercise improves insulin sensitivity in mature rat offspring. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(5):832-40.
24. Wasinski F, Bacurau RF, Estrela GR, Klempin F, Arakaki AM, Batista RO, et al. Exercise during pregnancy protects adult mouse offspring from diet-induced obesity. *Nutr Metab (Lond)*. 2015;12:56.
25. Son JS, Liu X, Tian Q, Zhao L, Chen Y, Hu Y, et al. Exercise prevents the adverse effects of maternal obesity on placental vascularization and fetal growth. *J Physiol*. 2019;597(13):3333-47.
26. Cassiano ADN, Silva TSD, Nascimento CQD, Wanderley EM, Prado ES, Santos TMM, et al. [Effects of physical exercise on cardiovascular risk and quality of life in hypertensive elderly people]. *Ciencia & saude coletiva*. 2020;25(6):2203-12.
27. Stevanovic-Silva J, Beleza J, Coxito P, Rocha H, Gaspar TB, Gartner F, et al. Exercise performed during pregnancy positively modulates liver metabolism and promotes mitochondrial biogenesis of female offspring in a rat model of diet-induced gestational diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(11):166526.
28. Wu G, Zhang X, Gao F. The epigenetic landscape of exercise in cardiac health and disease. *J Sport Health Sci*. 2021;10(6):648-59.

29. Shrestha N, Ezechukwu HC, Holland OJ, Hryciw DH. Developmental programming of peripheral diseases in offspring exposed to maternal obesity during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2020;319(5):R507-R16.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

REFERÊNCIAS

1. González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, Després J-P, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17034.
2. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):254-66.
3. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
4. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity*. 2008;32(9):1431-7.
5. Silva LESd, Oliveira MMd, Stopa SR, Gouvea EdCDP, Ferreira KRd, Santos RdO, et al. Tendência temporal da prevalência do excesso de peso e obesidade na população adulta brasileira, segundo características sociodemográficas, 2006-2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2021;30.
6. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(1):13-27.
7. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstetrics and gynecology*. 2021;137(6):e128-e44.
8. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;311(15):1536-46.
9. Gaillard R, Durmus B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity*. 2013;21(5):1046-55.
10. Ruager-Martin R, Hyde MJ, Modi N. Maternal obesity and infant outcomes. *Early human development*. 2010;86(11):715-22.
11. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikstrom AK, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *Jama*. 2013;309(22):2362-70.
12. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*. 2014;2014:640291.
13. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(1):53-64.
14. Eriksson JG, Sandboge S, Salonen M, Kajantie E, Osmond C. Maternal weight in pregnancy and offspring body composition in late adulthood: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Annals of medicine*. 2015;47(2):94-9.
15. Chandrasekaran S, Neal-Perry G. Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2017;29(3):180-7.
16. Contu L, Hawkes CA. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(5).
17. Glasstras SJ, Chen H, Pollock CA, Saad S. Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring. *Bioscience reports*. 2018;38(2).
18. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(12):1723-34.

19. Gohir W, Ratcliffe EM, Sloboda DM. Of the bugs that shape us: maternal obesity, the gut microbiome, and long-term disease risk. *Pediatric Research*. 2015;77(1):196-204.
20. Reichetzeder C. Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(12):1710-22.
21. Breton CV, Landon R, Kahn LG, Enlow MB, Peterson AK, Bastain T, et al. Exploring the evidence for epigenetic regulation of environmental influences on child health across generations. *Communications Biology*. 2021;4(1):769.
22. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(2):85-97.
23. Balistreri CR, Caruso C, Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators of inflammation*. 2010;2010:802078.
24. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2548-56.
25. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*. 2018;155(4):407-17.
26. Wang Y-Y, Wang Y-D, Qi X-Y, Liao Z-Z, Mai Y-N, Xiao X-H. Organokines and Exosomes: Integrators of Adipose Tissue Macrophage Polarization and Recruitment in Obesity. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13.
27. Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(9):639-60.
28. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *The Lancet Child & adolescent health*. 2020;4(1):23-35.
29. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The Lancet Global health*. 2018;6(10):e1077-e86.
30. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2006;174(6):801-9.
31. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Archives of internal medicine*. 2007;167(22):2453-60.
32. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2016;39(11):2065-79.
33. Aengevaeren VL, Mosterd A, Sharma S, Prakken NHJ, Möhlenkamp S, Thompson PD, et al. Exercise and Coronary Atherosclerosis: Observations, Explanations, Relevance, and Clinical Management. *Circulation*. 2020;141(16):1338-50.
34. Eijvogels TM, Molossi S, Lee DC, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the Extremes: The Amount of Exercise to Reduce Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(3):316-29.
35. Chekroud SR, Gueorguieva R, Zheutlin AB, Paulus M, Krumholz HM, Krystal JH, et al. Association between physical exercise and mental health in 1·2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. *The lancet Psychiatry*. 2018;5(9):739-46.
36. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457-65.
37. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine reviews*. 2020;41(4):594-609.

38. Leal LG, Lopes MA, Batista ML, Jr. Physical Exercise-Induced Myokines and Muscle-Adipose Tissue Crosstalk: A Review of Current Knowledge and the Implications for Health and Metabolic Diseases. *Frontiers in physiology*. 2018;9:1307.
39. Fragoso J, Carvalho Jurema Santos G, Thomaz da Silva H, Oliveira Nogueira V, Loizon E, Vidal H, et al. Maternal physical activity-induced adaptive transcriptional response in brain and placenta of mothers and rat offspring. 2020;11(2):108-17.
40. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokinome: discovery challenges and therapeutic implications. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016;15(10):719-29.
41. Kusuyama J, Alves-Wagner AB, Makarewicz NS, Goodyear LJ. Effects of maternal and paternal exercise on offspring metabolism. 2020;2(9):858-72.
42. Moyer C, Reoyo OR, May L. The Influence of Prenatal Exercise on Offspring Health: A Review. *Clinical medicine insights Women's health*. 2016;9:37-42.
43. McMillan AG, May LE, Gaines GG, Isler C, Kuehn D. Effects of Aerobic Exercise during Pregnancy on 1-Month Infant Neuromotor Skills. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(8):1671-6.
44. Mourtakos SP, Tambalis KD, Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Arnaoutis G, Karteroliotis K, et al. Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15:66.
45. Chen Y, Ma G, Hu Y, Yang Q, Deavila JM, Zhu MJ, et al. Effects of Maternal Exercise During Pregnancy on Perinatal Growth and Childhood Obesity Outcomes: A Meta-analysis and Meta-regression. 2021;51(11):2329-47.
46. Mangwiro YT, Briffa JF, Gravina S, Mahizir D, Anevska K, Romano T, et al. Maternal exercise and growth restriction in rats alters placental angiogenic factors and blood space area in a sex-specific manner. *Placenta*. 2018;74:47-54.
47. Mangwiro YTM, Cuffe JSM, Briffa JF, Mahizir D. Maternal exercise in rats upregulates the placental insulin-like growth factor system with diet- and sex-specific responses: minimal effects in mothers born growth restricted. 2018;596(23):5947-64.
48. Son JS, Liu X, Tian Q, Zhao L, Chen Y, Hu Y, et al. Exercise prevents the adverse effects of maternal obesity on placental vascularization and fetal growth. *The Journal of physiology*. 2019;597(13):3333-47.
49. Lahti-Pulkkinen M, Bhattacharya S, Wild SH, Lindsay RS, Räikkönen K, Norman JE, et al. Consequences of being overweight or obese during pregnancy on diabetes in the offspring: a record linkage study in Aberdeen, Scotland. *Diabetologia*. 2019;62(8):1412-9.
50. Stanford KI, Lee MY, Getchell KM, So K, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise before and during pregnancy prevents the deleterious effects of maternal high-fat feeding on metabolic health of male offspring. *Diabetes*. 2015;64(2):427-33.
51. Stanford KI, Takahashi H, So K, Alves-Wagner AB, Prince NB, Lehnig AC, et al. Maternal Exercise Improves Glucose Tolerance in Female Offspring. 2017;66(8):2124-36.
52. Son JS, Zhao L, Chen Y, Chen K, Chae SA. Maternal exercise via exerkine apelin enhances brown adipogenesis and prevents metabolic dysfunction in offspring mice. 2020;6(16):eaaz0359.
53. Son JS, Chae SA, Wang H, Chen Y, Bravo Iniguez A, de Avila JM, et al. Maternal Inactivity Programs Skeletal Muscle Dysfunction in Offspring Mice by Attenuating Apelin Signaling and Mitochondrial Biogenesis. *Cell reports*. 2020;33(9):108461.
54. Harris JE, Baer LA, Stanford KI. Maternal Exercise Improves the Metabolic Health of Adult Offspring. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2018;29(3):164-77.

