

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL MATERNA E PATERNA
PERICONCEPCIONAL PARA A PREVENÇÃO DE DOENÇAS
METABÓLICAS NA IDADE ADULTA DE SEUS FILHOS: UMA REVISÃO
NARRATIVA

Luiza Gomes de Araujo

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Thomas Prates Ong

São Paulo

2022

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
1.1 Programação fetal e epigenética	3
1.2 Período periconcepcional	4
1.3 Compostos bioativos na vida precoce e a prevenção de doenças metabólicas na idade adulta	5
1.4 Intervenção nutricional	6
1.4.1 Materna	6
1.4.2 Paterna	8
2. OBJETIVO	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
4.1 Estudos em animais	10
4.2 Estudos epidemiológicos clínicos	17
4.3 Estudos mecanísticos	20
6. CONCLUSÃO	23
7. BIBLIOGRAFIA	24

LISTA DE ABREVIATURAS

T2DM	Diabetes mellitus do tipo 2
DOHaD	Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença
BFCs	Compostos bioativos
DMBA	7,12-dimetilbenz(α)antraceno
ADMA	Dimetilarginina assimétrica
TMAO	N-óxido de trimetilamina
TEBs	<i>Terminal end buds</i> / Botões terminais
MUFA	Ácidos graxos monoinsaturados
PUFA	Ácidos graxos poliinsaturados

RESUMO

ARAUJO, LG. **Intervenção nutricional materna e paterna periconcepcional para a prevenção de doenças metabólicas na idade adulta de seus filhos: Uma revisão narrativa.** Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: Intervenção nutricional, programação fetal, doenças metabólicas.

INTRODUÇÃO: Esta revisão avalia como a dieta materna e paterna pode estar vinculada a suscetibilidade de seus filhos desenvolverem doenças metabólicas na fase adulta, tendo como base a hipótese das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD). Os conceitos de epigenética e programação fetal permeiam todos os estudos sobre intervenções nutricionais em estágios que precedem a gestação, pois correlacionam a nutrição intrauterina com o desenvolvimento posterior de doenças crônicas a partir de fenômenos epigenéticos – como metilação do DNA, modificações pós-traducionais nas histonas e microRNAs – e a programação de doenças na fase adulta com alterações no epigenoma. Deste modo, vale analisar os efeitos a longo prazo tanto da dieta materna quanto paterna durante o período periconcepcional, dando ênfase para o consumo de compostos bioativos para prevenir complicações futuras na saúde de seus filhos. **OBJETIVO:** Revisar e avaliar como a nutrição materna e paterna no período periconcepcional influencia na suscetibilidade de seus filhos para desenvolver doenças metabólicas na fase adulta. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A partir de busca sistemática em bases de dados, foram consultados artigos no intervalo de 10 anos. O foco da pesquisa foi voltado à epigenética, programação fetal e ao consumo de compostos bioativos por pais e mães para a prevenção de doenças metabólicas na idade adulta de seus filhos. **RESULTADOS:** Foram avaliados estudos em animais, estudos epidemiológicos clínicos e estudos mecanísticos de algumas das doenças metabólicas mais prevalentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como câncer, hipertensão, obesidade e diabetes mellitus do tipo 2 (T2DM). Realizou-se uma abordagem geral dos diferentes compostos bioativos, como genisteína, ácido graxo ω -3, isotiocianato, folato, resveratrol, antocianina e suplementação ou deficiência micronutrientes, na dieta materna e paterna que influenciam a suscetibilidade das próximas gerações desenvolverem doenças metabólicas na idade adulta. **CONCLUSÃO:** Nesta revisão narrativa, buscou-se destacar a importância e as consequências a longo prazo da dieta materna e paterna a partir do momento em que se planeja a gestação para a saúde dos filhos e também como o consumo de compostos bioativos pode ser um diferencial na dieta dos pais e das mães, visando contribuir para a prevenção de doenças metabólicas no decorrer da vida dos descendentes.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Programação fetal e epigenética

O conceito de programação fetal foi descrito primeiramente por Hales e Barker há mais de três décadas como *thrifty phenotype hypothesis*, que significa “hipótese do fenótipo econômico”. Esta hipótese correlaciona o baixo peso de nascença com um elevado risco de desenvolver doenças metabólicas na idade adulta, como diabetes mellitus do tipo 2 (T2DM), doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (CAROLAN-OLAH; DUARTE-GARDEA; LECHUGA, 2015). Ela sugere que, em condições adversas intrauterinas, o feto apresenta uma resposta adaptativa para garantir a sua sobrevivência (ONG; OZANNE, 2015), o que pode implicar em alterações fisiológicas permanentes com repercussões em fases posteriores da vida.

Esse fenômeno de “memória metabólica” em virtude de exposições precoces a fatores ambientais – como nutrição materna e paterna, subnutrição, obesidade, sobrepeso, compostos químicos, estresse maternal, entre outros (CHAVATTE-PALMER; TARRADE; LÉVY, 2012) – pode ser explicado a partir das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD), também conhecida como hipótese de Barker (BLOCK; EL-OSTA, 2017). Ela propõe que, durante o desenvolvimento embrionário e fetal, há um maior risco de apresentar alguma doença crônica na idade adulta (ZHOU *et al.*, 2020), sendo DOHaD, então, um conceito mais amplo que serve de base para os campos de estudo de fenótipo, genótipo e epigenética (ONG; OZANNE, 2015).

Mais especificamente, evidências epigenéticas são consideradas pontos-chave para investigar esta hipótese desenvolvimentista, uma vez que a expressão gênica sofre modificações durante uma fase crítica de desenvolvimento do feto e do recém-nascido (CAROLAN-OLAH; DUARTE-GARDEA; LECHUGA, 2015), afetando a estrutura e a função de células e órgãos e, conseqüentemente, influenciando na suscetibilidade deste vir a apresentar alguma doença metabólica posteriormente (DESAI; ROSS, 2015).

A epigenética, por definição, consiste em alterações hereditárias na expressão gênica sem modificar a sequência de DNA. Dentre os principais fenômenos epigenéticos que se enquadram nesta definição, estão a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais nas histonas e os microRNAs (ONG; PÉRUSSE, 2012). O mecanismo mais estudado trata-se da metilação do DNA, uma modificação covalente reversível capaz de inibir a expressão gênica (ZHOU *et al.*, 2020).

Em oposição à estabilidade do genoma ao decorrer da vida, o epigenoma possui a capacidade de promover adaptações de longo prazo ao ambiente. A plasticidade epigenética é mais elevada durante fases de desenvolvimento da vida precoce (FONTELLES *et al.*, 2016) e, por isso, o epigenoma é um ponto importante para estudo de prevenção de doenças metabólicas a partir de intervenções na dieta materna e paterna.

1.2 Período periconcepcional

O foco dessa revisão é a intervenção nutricional durante o período periconcepcional, isto é, aquele que abrange a fase precedente, a que inclui a concepção e a imediatamente após (HIERONIMUS; ENSENAUER, 2021).

Trata-se de um período crucial para o desenvolvimento do feto e do recém-nascido, conhecido como janela de suscetibilidade, no qual qualquer exposição a estímulos externos poderia levar a alterações epigenéticas permanentes e complicações metabólicas futuras (DESAI; ROSS, 2015).

Fenômenos como metilação do DNA ocorrem com rapidez e facilidade durante a fase de embriogênese, o que resulta progressivamente em diferenciação celular e organogênese (DESAI; ROSS, 2015). Isso porque a vida precoce é considerada como um período crítico para a plasticidade tecidual (ZHOU *et al.*, 2020), em que a maioria dos tecidos apresenta essa característica plástica somente durante o desenvolvimento embrionário e fetal, justamente

quando ocorre maior crescimento das células, tecidos e órgãos (LANGLEY-EVANS, 2015).

De uma perspectiva nutriepigênética, há diversos estudos de marcadores epigenéticos que avaliam a suscetibilidade de desenvolvimento de doenças metabólicas e eles indicam que a dieta materna e paterna nesse período periconcepcional é um grande fator de risco, por isso seria benéfica a casais que buscam engravidar uma melhor educação nutricional (DUNFORD; SANGSTER, 2017).

1.3 Compostos bioativos na vida precoce e a prevenção de doenças metabólicas na idade adulta

Os compostos bioativos (BFCs) são componentes da dieta, presentes em frutas e vegetais principalmente (SILVA *et al.*, 2019), capazes de modular epigeneticamente algumas enzimas, como DNA metiltransferases, histona deacetilases e acetiltransferases (ONG; PÉRUSSE, 2012). Por já existirem diversas evidências de que o consumo de BFCs é benéfico para a saúde e a prevenção de doenças ao longo da vida, introduzi-los desde a vida precoce é uma estratégia bastante promissora, em virtude da grande plasticidade epigenética nessa fase (SILVA *et al.*, 2019).

Alguns exemplos desses compostos bioativos são: polifenóis, isotiocianatos, folato, butirato, selênio, ácidos graxos ômega-3 e retinoides. (ONG; MORENO; ROSS, 2012). São compostos nutricionais encontrados em chá verde, soja, brócolis, uvas, frutas vermelhas, grãos, entre outros (CHANGO; POGRIBNY, 2015).

O folato é um dos BFCs que tem um papel muito importante na metilação do DNA durante a vida precoce. Uma dieta deficiente em folato poderia acarretar em uma hipometilação do DNA e, em alguns casos, isso levaria ao desenvolvimento de câncer (SILVA *et al.*, 2019). A maior parte das evidências está relacionada ao câncer colorretal e os efeitos da falta ou da suplementação

de folato na carcinogênese e na metilação do DNA dependem de vários fatores, como o tipo celular, o órgão-alvo etc (ONG; MORENO; ROSS, 2012).

O resveratrol, por sua vez, é um tipo de polifenol cuja suplementação durante a vida precoce pode ter diversos efeitos positivos na saúde dos filhos na idade adulta, ajudando na prevenção de câncer, T2DM, obesidade e doenças cardiovasculares (ZHOU *et al.*, 2020).

Sendo assim, a relação entre o consumo de compostos bioativos durante a vida precoce e a prevenção de doenças metabólicas na fase adulta se dá pelo fato de que os BFCs modulam processos epigenéticos e as doenças metabólicas caracterizam-se por uma desregulação epigenética progressiva (SILVA *et al.*, 2019). Por isso, a intervenção nutricional desde o período periconcepcional, fase em que os pais estão mais propensos a aderir a mudanças no seu estilo de vida, tem uma grande importância para a promoção de saúde aos filhos na idade adulta (LANGLEY-EVANS, 2015).

1.4 Intervenção nutricional

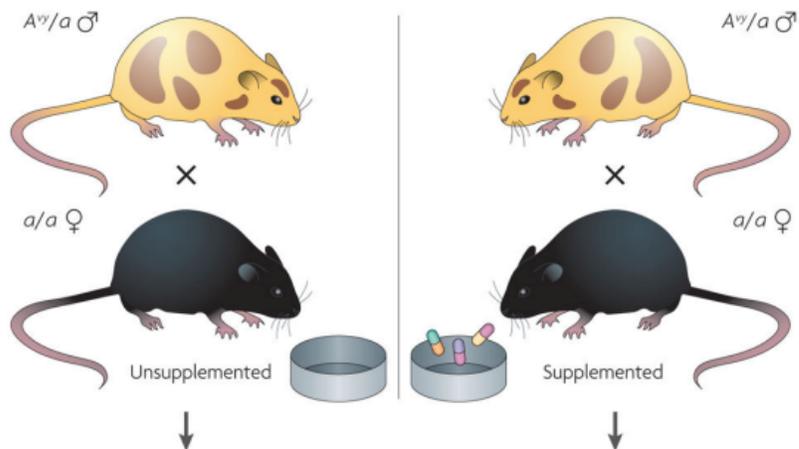
1.4.1 Materna

Há diversas evidências de que a nutrição materna exerce efeitos sob a saúde dos filhos e está relacionada a suscetibilidade destes desenvolverem doenças metabólicas em fases posteriores da vida. Um dos primeiros estudos que demonstrou essa forte relação entre dieta materna e alterações epigenéticas na prole, conduzido por Wolff *et al.* (1998), demonstrou os efeitos da suplementação materna de compostos doadores de metil, como folato, colina, metionina e vitamina B12, em camundongos *agouti*.

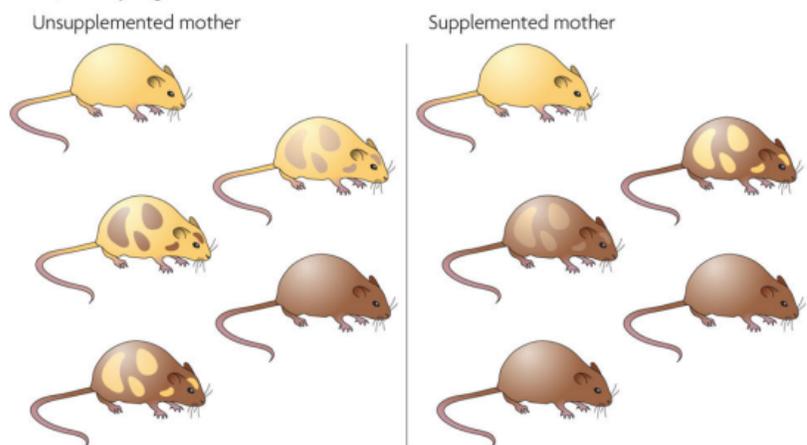
A expressão do gene *agouti* é responsável por determinar a coloração do pelo dos camundongos, variando de amarelo a pseudo-*agouti* (marrom). Conforme a Figura 1 a seguir, a proporção do fenótipo pseudo-*agouti* se revela maior nos camundongos cujas mães foram submetidas a uma suplementação de doadores de metil em comparação com o grupo controle (SILVA *et al.*, 2019).

Figura 1 – Efeito da suplementação materna com doadores de metil no fenótipo e epigenótipo da prole de camundongos *agouti*.

a Dietary supplementation during pregnancy



b A^y/a offspring



Fonte: Jirtle e Skinner (2007).

Diferentemente dos camundongos amarelos com elevada expressão do gene *agouti* que apresentam complicações como obesidade e maior suscetibilidade a desenvolver câncer, os camundongos pseudo-*agouti* de coloração marrom são mais saudáveis e vivem mais do que os amarelos. Isso sugere que a suplementação materna é benéfica para a saúde e a longevidade da prole (WOLFF *et al.*, 1998).

Dessa forma, quando considerado em humanos, estudos mostraram que, apesar de as mulheres terem grande interesse em melhorar a saúde fetal e estarem abertas a conselhos relacionados à nutrição durante a fase gestacional

(CAROLAN-OLAH; DUARTE-GARDEA; LECHUGA, 2015), o conceito de uma dieta saudável não é tão claro para elas e, ao planejar uma gravidez, poucas conseguem realmente cumprir as recomendações de nutrição e estilo de vida (GODFREY; COSTELLO; LILLYCROP, 2016).

1.4.2 Paterna

Apesar da maioria das evidências estar relacionada a exposições maternas durante a gravidez, nos últimos anos, vem sendo investigada a influência da dieta paterna durante a fase pré-concepcional na saúde e na suscetibilidade a doenças metabólicas em seus filhos (FONTELLES *et al.*, 2016).

Um estudo realizado em Overkalix, na Suécia, foi a prova de que a nutrição paterna tem um papel tão importante quanto a materna em relação aos efeitos no fenótipo das gerações futuras. Foi relacionado o consumo de alimentos em abundância por homens durante a pré-adolescência com um risco elevado de mortalidade de seus filhos e netos, enquanto a dieta das avós paternas mostrou uma relação com o fenótipo de suas netas, revelando a influência da linhagem masculina em desfechos de saúde por duas gerações consecutivas (DESAI; ROSS, 2015).

A exposição paterna a fatores como subnutrição, obesidade, diabetes e estresse é capaz de contribuir para a programação fetal durante fases cruciais do desenvolvimento do feto e do recém-nascido e aumentar os riscos dos seus filhos e netos desenvolverem doenças metabólicas na idade adulta (ISGANAITIS; SUEHIRO; CARDONA, 2017).

Assim como a embriogênese e o desenvolvimento fetal, a gametogênese é considerada uma outra janela de suscetibilidade. Ocorrem alterações epigenéticas no espermatozoide, porque a produção de células germinativas masculinas é altamente plástica. Por essa razão, a intervenção nutricional paterna com a suplementação de BFCs, principalmente durante a fase em que

o casal planeja uma gravidez, é uma estratégia recente que se destaca no campo da nutriepigenética, visto que a maioria dos estudos, pautada no contexto de DOHaD, está voltada apenas à nutrição materna (SILVA *et al.*, 2019).

2. OBJETIVO

Revisar e avaliar como a nutrição materna e paterna no período periconcepcional influencia na suscetibilidade de seus filhos para desenvolver doenças metabólicas na fase adulta, dando ênfase à introdução de compostos bioativos na dieta como forma de prevenção.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A partir de busca sistemática em bases de dados, como PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science, foram consultados artigos no intervalo de 10 anos, entre 2012 e 2022. O foco da pesquisa foi voltado à epigenética, programação fetal e ao consumo de compostos bioativos por pais e mães para a prevenção de doenças metabólicas na idade adulta de seus filhos. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave para a seleção dos artigos científicos: *bioactive, prevention, metabolic diseases, offspring, nutrition, fetal, programming, epigenetics, early life, later life, maternal, paternal, cancer, obese, hypertension, diabetes, polyphenol, resveratrol, genistein, selenium, isothiocyanate, folate, fatty acids.*

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa revisão narrativa, foram avaliados os efeitos epigenéticos da intervenção nutricional materna e paterna com compostos bioativos em prol da

prevenção, na idade adulta de seus filhos, de algumas das doenças metabólicas mais prevalentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como câncer, hipertensão, obesidade e T2DM (SILVA *et al.*, 2019). Os resultados foram divididos em três tópicos: (1) Estudos em animais, (2) Estudos epidemiológicos clínicos e (3) Estudos mecanísticos, que se encontram detalhados a seguir.

4.1 Estudos em animais

A partir de uma abordagem geral dos diferentes compostos bioativos, como genisteína, ácido graxo ω -3, isotiocianato, folato e resveratrol, na dieta materna e paterna que influenciam a suscetibilidade das próximas gerações desenvolverem doenças metabólicas na idade adulta, foi feita uma síntese dos principais tópicos presentes em estudos em animais recentes representada na Tabela 1 a seguir.

Quanto ao fenótipo de câncer de mama, o estudo de Chen *et al.* (2022) avaliou a intervenção nutricional materna em camundongos por meio do consumo de produtos à base de soja ricos em genisteína e de que forma o tempo de exposição a este BFC pode influenciar na prevenção de câncer de mama na idade adulta da prole. A exposição materna a longo prazo a uma dieta com suplementação de genisteína revelou que a regulação epigenética, por meio da metilação do DNA e das modificações nas histonas, exerce um papel muito importante na prevenção do câncer de mama na idade adulta da prole, já que os efeitos quimiopreventivos são transmitidos pela dieta materna e persistem nas gerações seguintes.

De forma análoga, outro estudo envolvendo a introdução de isotiocianato, proveniente do consumo de brotos de brócolis, na dieta materna de camundongos sugeriu que a embriogênese é uma janela de suscetibilidade crucial para promover, a partir de processos epigenéticos de modificação nas

Tabela 1 - Estudos recentes que avaliaram os efeitos epigenéticos da intervenção nutricional com BFCs em animais.

Prevenção de doença metabólica	BFC	Regulação epigenética	Tipo de estudo	Concentração	Resultado	Referência
Câncer de mama	Genisteína	Metilação do DNA e modificações nas histonas	<i>In vivo</i> 2 modelos de camundongos transgênicos fêmeas SV40 e Her2/neu	250 mg de genisteína/kg Curto prazo: da gravidez até o desmame Longo prazo: de 4 meses até 28 dias pós-parto	A longo prazo, a genisteína na dieta materna dos camundongos influenciou mais na inibição do desenvolvimento de câncer de mama em sua prole do que a curto prazo em relação ao grupo controle	Chen <i>et al.</i> (2022)
Câncer de mama	Ácido graxo ω -3	Expressão de microRNA	<i>In vivo</i> Camundongos fêmeas C57BL/6J com 7 meses de vida	65 mg de DMBA/ kg uma vez por semana durante 4 semanas 4 tipos de dieta: controle e dietas ricas em óleo de cártamo, óleo de peixe e óleo de linhaça	Houve maior incidência de tumor, maior concentração plasmática de 17 β -estradiol e alteração na morfologia das glândulas mamárias na prole de camundongos fêmeas cujas mães receberam a dieta rica em óleo de cártamo do que aquelas submetidas às outras dietas	Li <i>et al.</i> (2018)

Tabela 2 (continuação)

Câncer de mama	Isotiocianato	Metilação do DNA e modificações nas histonas	<i>In vivo</i> 2 modelos de camundongos transgênicos fêmeas SV40 e Her2/neu	Dieta composta por 26% de brotos de brócolis no período da gravidez até o desmame	A administração de brotos de brócolis na dieta materna dos camundongos se mostrou eficaz na redução da incidência e da latência de tumor mamário, logo, na prevenção de câncer de mama	Li, Y; Buckhaults, P; Li, S; Tollefsbol, T (2018)
Câncer intestinal	Folato	Metilação do DNA e modificações nas histonas	<i>In vivo</i> Modelo de camundongo macho Apc ^{1638N}	Dieta controle, com deficiência e com suplementação de vitaminas B ₆ , B ₁₂ , B ₂ e folato por 8 meses antes da reprodução	Houve um aumento no volume do tumor e nos níveis de triglicérides hepático e de colesterol em camundongos fêmeas cujos pais receberam dieta com suplementação de vitamina B	Sabet <i>et al.</i> (2016)
Hipertensão	Resveratrol	Expressão de microRNA	<i>In vivo</i> Ratos fêmeas Sprague-Dawley	50 mg de resveratrol/ L de água ingerida desde a gravidez até lactação pelo grupo de ratos que recebeu uma dose combinada de ADMA com TMAO	Houve uma redução da pressão sanguínea sistólica no grupo de ratos machos cujas mães receberam suplementação de resveratrol, atenuando os efeitos relacionados à hipertensão da exposição materna a ADMA e TMAO	Hsu <i>et al.</i> (2021)

Tabela 3 (continuação)

Obesidade	Resveratrol	Expressão de microRNA	<i>In vivo</i> Ratos fêmeas Sprague-Dawley	50 mg de resveratrol/ L de água ingerida desde a gravidez até lactação	A suplementação de resveratrol na dieta de ratos fêmea resultou em uma redução da adiposidade retroperitoneal e da desregulação de leptina na prole masculina	Tsai <i>et al.</i> (2020)
T2DM	Resveratrol	Expressão de microRNA	<i>In vivo</i> Ratos fêmeas Sprague-Dawley	147,6 mg/ kg/ dia de resveratrol na terceira semana de gravidez	A suplementação materna de resveratrol atenuou os efeitos da T2DM gestacional, como ganho de peso, intolerância à glicose e resistência à insulina, em ratos machos	Brawerman <i>et al.</i> (2019)

DMBA, 7,12-dimetilbenz(α)antraceno; ADMA, dimetilarginina assimétrica; TMAO, N-óxido de trimetilamina

histonas e metilação do DNA, efeitos protetores contra o câncer de mama posteriormente na vida da prole (LI *et al.*, 2018).

Ainda a respeito da prevenção do desenvolvimento de tumores mamários nas gerações futuras, o estudo de Li *et al.* (2018) investigou os efeitos de uma dieta materna em camundongos rica em ácidos graxos ω -3, como óleo de cártamo, óleo de peixe e óleo de linhaça, e obteve como resultado, principalmente, uma redução no número de TEBs (*terminal end buds* ou botões terminais), que são alvos da transformação carcinogênica maligna, contribuindo, assim, para a diminuição do risco da prole desenvolver câncer de mama na idade adulta.

Com destaque para a intervenção nutricional paterna, no estudo de Sabet *et al.* (2016), camundongos machos foram submetidos a dietas com suplementação de folato e vitaminas B durante o período pré-concepcional para avaliar a suscetibilidade da prole quanto à formação de tumores intestinais em fases posteriores da vida e constatou-se que não houve diferenças significativas na tumorigênese da prole cujos pais receberam os diferentes tipos de dieta. No entanto, camundongos F1 machos apresentaram maior incidência, multiplicidade e volume de tumor do que as fêmeas.

Dentre os estudos que avaliam o impacto de BFCs no contexto de DOHaD, os polifenóis são os mais amplamente estudados e o resveratrol é um dos principais (SILVA *et al.*, 2019). Hsu *et al.* (2021) investigou o potencial de reprogramação deste composto para a prevenção de hipertensão em ratos adultos e identificou que houve uma redução na pressão sanguínea sistólica em relação ao grupo controle, além da regulação do sistema renina-angiotensina e da microbiota intestinal. Tsai *et al.* (2020) estudou a suplementação materna de resveratrol com o objetivo de reverter na prole os efeitos de adiposidade retroperitoneal induzidos por uma dieta altamente calórica em ratos fêmeas e os resultados reforçaram que a intervenção com esse BFC pode prevenir

obesidade nas gerações futuras. Brawerman *et al.* (2019), por sua vez, avaliou a intervenção nutricional materna com resveratrol em ratos cujas mães apresentavam diabetes gestacional e verificou que a suplementação foi benéfica para a prole na idade adulta ao atenuar os efeitos induzidos pela T2DM, por exemplo esteatose hepática, resistência à insulina, desregulação na gliconeogênese etc.

Dessa forma, com base nos estudos de Chen *et al.* (2022), Li *et al.* (2018) e Brawerman *et al.* (2019), foi possível notar que a janela de exposição ou janela de suscetibilidade durante a intervenção nutricional materna com um composto bioativo, seja genisteína, isotiocianato ou resveratrol, é um ponto crucial para a programação epigenética, determinando o risco da prole desenvolver doenças metabólicas em fases posteriores da vida. Para promover os efeitos quimioprotetores da genisteína no estudo de Chen *et al.* (2022), por exemplo, somente uma exposição a longo prazo foi capaz de estender a latência do tumor, já a de curto prazo não. Nessa mesma linha de raciocínio, Li *et al.* (2018) constatou que os efeitos preventivos do isotiocianato no câncer de mama foram consideravelmente maiores no período pré-natal do que no pós-natal ou mesmo quando consumido apenas na idade adulta. Por isso, vale ressaltar que o período periconcepcional é uma janela de suscetibilidade muito relevante para intervenções com BFCs em virtude da grande plasticidade que se dá durante a vida precoce.

Além disso, uma das limitações em comum nos estudos de Hsu *et al.* (2021), Tsai *et al.* (2020) e Brawerman *et al.* (2019) foi o fato de que apenas os efeitos na prole masculina foram investigados quanto à suscetibilidade desses animais desenvolverem hipertensão, obesidade e T2DM na idade adulta, uma vez que essas doenças metabólicas ocorrem mais em machos do que em fêmeas. Como alguns efeitos da programação fetal na saúde da prole a longo prazo são ligados ao sexo, vê-se necessário em estudos futuros elucidar melhor os mecanismos epigenéticos envolvidos, explicando a diferença dos efeitos preventivos tanto na prole masculina quanto na feminina.

Outro ponto de discussão relevante levantado no estudo de Sabet *et al.* (2016) trata-se da consideração de que a metilação do DNA, apesar de ser um dos principais, não é o único marcador epigenético capaz de transmitir informações de uma geração para outra no contexto de DOHaD. Os resultados desse estudo ressaltam que, além da metilação do DNA, as histonas também foram modificadas no esperma em virtude da deficiência de folato na dieta paterna e essas alterações epigenéticas transmitidas, por sua vez, para as gerações futuras.

Sendo assim, tendo em vista a perspectiva nutriepigênica abordada nesses estudos em animais recentes, a intervenção materna e paterna por meio da introdução de compostos bioativos na dieta mostrou efeitos positivos e promissores no contexto da área, sendo relevante aplicar essas evidências epigenéticas em futuros ensaios clínicos. De acordo com Li *et al.* (2018) e Brawerman *et al.* (2019), a dieta exerce um papel muito importante na prevenção de doenças metabólicas, podendo ser explorada desde modificações no consumo de ácidos graxos em mulheres grávidas, optando por uma dieta rica em ácidos graxos poliinsaturados ω -3 em detrimento a uma que seja rica em ácidos graxos saturados para reduzir o risco da prole desenvolver câncer de mama na idade adulta, até a intervenção materna nutricional com resveratrol como uma alternativa a tratamentos farmacológicos comuns para diabetes gestacional, por exemplo insulina ou metformina, que podem apresentar efeitos adversos, como hipoglicemia materna e macrosomia fetal.

Conforme evidenciado no estudo de Brawerman *et al.* (2019), a suplementação materna com resveratrol durante o período periconcepcional em ratos promoveu homeostase glicêmica e melhora na secreção de insulina sem apresentar efeitos adversos para a mãe nem para a prole. Muitas vezes mulheres diagnosticadas com diabetes gestacional não seguem as recomendações de mudança no estilo de vida, ou seja, por meio de dieta e exercícios físicos, para reduzir os níveis de glicose sanguíneos e a terapia farmacológica acaba sendo prescrita.

Por isso, os estudos envolvendo a intervenção nutricional com compostos bioativos durante o período periconcepcional, realizados majoritariamente em animais e com foco no impacto do consumo de polifenóis na dieta, requerem novos enfoques de pesquisa relevantes para estudos em humanos e para a descoberta de efeitos preventivos a partir de outros BFCs.

4.2 Estudos epidemiológicos clínicos

Os ensaios clínicos descritos na Tabela 2 a seguir discutem dados acerca do consumo de alguns compostos bioativos, como genisteína, antocianina e resveratrol, para a prevenção de doenças metabólicas.

Os efeitos da suplementação de genisteína na diminuição da incidência de câncer de próstata foram abordados no estudo de Bilir *et al.* (2017). Como resultados, observou-se que esse BFC promoveu alterações genéticas, por exemplo a redução na atividade do gene MYC, que está envolvido na proliferação de células cancerígenas, e o aumento na atividade do gene PTEN, o qual atua como supressor de tumores.

Outro composto bioativo investigado foi a antocianina, no estudo de Santamarina *et al.* (2018), visando a regulação epigenética para prevenção de obesidade. Foi realizada uma suplementação de polpa de juçara liofilizada em indivíduos obesos e, após as 6 semanas de tratamento, houve uma melhora significativa no perfil de ácidos graxos séricos, além de uma redução na somatória de ácidos graxos saturados e um aumento na somatória de ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e poliinsaturados (PUFA).

Em relação ao fenótipo de T2DM, o estudo de Bo *et al.* (2018) avaliou os efeitos do consumo de resveratrol por pacientes em tratamento com dieta e/ou agentes hipoglicêmicos, exceto insulina, e verificou que houve um aumento na atividade da enzima responsável por controlar a função mitocondrial, a biogênese e a formação de radicais livre, a SIRT-1, que costuma ser reduzida em indivíduos diabéticos, e também uma elevação na atividade antioxidante.

Tabela 4 - Estudos epidemiológicos clínicos recentes que avaliaram os efeitos epigenéticos da intervenção nutricional com BFCs.

Prevenção de doença metabólica	BFC	Regulação epigenética	Tipo de estudo	Concentração	Resultado	Referência
Câncer de próstata	Genisteína	Metilação do DNA e modificações nas histonas	Ensaio clínico randomizado e duplo-cego 20 pacientes com câncer de próstata localizado	30 mg de genisteína por dia durante 3 ou até 6 semanas antes da prostatectomia	A genisteína apresentou efeitos protetores contra o câncer de próstata a partir da regulação de genes envolvidos na tumorigênese, reduzindo a atividade do gene MYC e aumentando a do PTEN	Bilir <i>et al.</i> (2017)
Obesidade	Antocianina	Metilação do DNA e modificações nas histonas	Ensaio clínico randomizado e duplo-cego 27 indivíduos obesos de 31 a 59 anos	5 g de polpa de juçara liofilizada por dia durante 6 semanas	Houve uma melhora no tanto no perfil de ácidos graxos séricos quanto em marcadores epigenéticos após o tratamento com juçara	Santamarina <i>et al.</i> (2018)
T2DM	Resveratrol	Metilação do DNA e modificações nas histonas	Ensaio clínico randomizado 128 pacientes em tratamento de T2DM com 40 anos ou mais	40 mg ou 500 mg de resveratrol por dia durante 6 meses	Os níveis de Sirtuína-1 (SIRT-1) se mostraram mais elevados em pacientes que receberam a dieta com suplementação de resveratrol do que o grupo controle	Bo <i>et al.</i> (2018)

Um ponto em comum entre os estudos de Bilir *et al.* (2017) e Bo *et al.* (2018) trata-se da limitação de apresentar um grupo amostral pequeno que pode ter sido a causa para não haver sido constatadas diferenças significativas entre o grupo que recebeu genisteína ou resveratrol e o grupo controle em relação aos efeitos preventivos do câncer de próstata ou de T2DM, respectivamente.

Quanto à intervenção nutricional com genisteína, é possível fazer uma comparação entre o estudo em animais de Chen *et al.* (2022) com o estudo epidemiológico clínico de Bilir *et al.* (2017), uma vez que ambos investigam os efeitos quimiopreventivos desse composto bioativo por meio do consumo de produtos à base de soja tanto no câncer de mama quanto no câncer de próstata. A janela de exposição é mencionada em ambos como um fator determinante para avaliar o impacto da introdução de genisteína na dieta. Segundo Bilir *et al.* (2017), a redução do risco de desenvolvimento de câncer de mama está mais associada ao consumo desse BFC durante fases mais precoces da vida, como a infância, enquanto para o câncer de próstata, o elevado consumo de produtos à base de soja durante a puberdade é mais efetivo para a prevenção.

Em relação à regulação epigenética, tanto o estudo de Santamarina *et al.* (2018) quanto o de Bo *et al.* (2018) encontraram diferentes padrões de metilação envolvidos na β -oxidação de ácidos graxos, no caso do ensaio clínico sobre a influência do consumo de antocianina na prevenção de obesidade, e também mecanismos epigenéticos distintos relacionados aos efeitos anti-adipogênicos mediados por SIRT-1.

Ainda há necessidade de mais estudos epidemiológicos clínicos para corroborar a eficácia dos efeitos da intervenção com compostos bioativos em humanos na prevenção de doenças metabólicas, visto que a maioria dos estudos encontrados na literatura foi realizada em animais. Portanto, esses são novos desafios para a área de nutriepigenética que podem trazer resultados promissores para reduzir o risco dessas doenças na idade adulta dos filhos.

4.3 Estudos mecanísticos

A Tabela 3 a seguir descreve, resumidamente, os principais resultados de estudos mecanísticos recentes, que tratam, sobretudo, dos efeitos, induzidos nas gerações futuras por alterações epigenéticas, da deficiência e da suplementação de micronutrientes na dieta tanto paterna quanto materna.

O estudo de Guido *et al.* (2016) investigou as implicações da deficiência e da suplementação de selênio na dieta paterna em ratos, durante o período pré-concepcional, considerando os efeitos quimioprotetores desse micronutriente para a prevenção de câncer de mama na prole feminina na idade adulta. Enquanto a deficiência paterna de selênio aumentou a incidência de adenocarcinoma, o número de TEBs e a proliferação celular em ratos fêmeas F1, a suplementação de selênio não alterou nenhum desses parâmetros, sugerindo, portanto, que a suscetibilidade da prole para desenvolver câncer de mama está ligada à falta desse micronutriente na dieta dos pais.

Em relação à deficiência de vitamina D na dieta durante o período periconcepcional, dois estudos apontaram que essa deficiência nutricional é uma das mais comuns mundialmente e está associada a uma elevada suscetibilidade da prole desenvolver doenças metabólicas, como hipertensão e obesidade na idade adulta. Meems *et al.* (2016) buscou relacionar alterações epigenéticas induzidas pela falta desse micronutriente na dieta paterna e materna em ratos com a incidência de hipertensão na prole. Houve um aumento na pressão sanguínea sistólica e diastólica em ratos F1 cujos pais receberam uma dieta deficiente em vitamina D, devido ao relaxamento endotelial prejudicado dos grandes vasos. Já o estudo de Belenchia *et al.* (2017) relacionou a deficiência materna desse micronutriente com a predisposição ao desenvolvimento de obesidade na idade adulta da prole. Constatou-se que os camundongos F1 cujas mães foram submetidas a uma dieta deficiente em vitamina D ganharam peso mais rapidamente do que o grupo controle, estando mais propensos a serem obesos quando adultos.

Tabela 5 - Estudos mecanísticos recentes que avaliaram os efeitos epigenéticos da intervenção nutricional com BFCs.

Prevenção de doença metabólica	BFC	Regulação epigenética	Tipo de estudo	Concentração	Resultado	Referência
Câncer de mama	Deficiência de selênio	Não tão bem elucidada	<i>In vivo</i> Ratos machos Sprague-Dawley	0,05 ppm de selênio por dia (dieta deficiente) e 1 ppm de selênio por dia (dieta com suplementação) durante 9 semanas até reprodução	A deficiência de selênio na dieta dos ratos machos alterou a morfologia e a proliferação de células das glândulas mamárias da prole feminina	Guido <i>et al.</i> (2016)
Hipertensão	Deficiência de vitamina D	Expressão de microRNA	<i>In vivo</i> Ratos Sprague-Dawley machos e fêmeas com 12 semanas de idade	Dieta deficiente em vitamina D de 12 em 12 horas por 10 semanas	A pressão arterial sistólica e diastólica dos ratos F1 cujos pais F0 foram submetidos a uma dieta deficiente em vitamina D se mostrou mais elevada do que a da prole cujos pais receberam a dieta controle	Meems <i>et al.</i> (2016)
Obesidade	Deficiência de vitamina D	Expressão de microRNA	<i>In vivo</i> Camundongos fêmeas C57BL/6J com 8 semanas de idade	Dieta deficiente em vitamina D durante o período periconcepcional, a partir de 4 semanas antes de engravidar até o fim da gestação	Camundongos F1 cujas mães foram submetidas a uma dieta deficiente em vitamina D apresentaram rápido ganho de peso após 4 semanas do desmame e maior predisposição a obesidade	Belenchia <i>et al.</i> (2017)

A partir desses estudos mecanísticos, uma consideração importante a ser feita é a diferença entre os efeitos da suplementação e da deficiência de micronutrientes nas dietas materna e paterna. Guido *et al.* (2016) constatou que pais com deficiência de selênio na dieta induzem a um risco elevado para a prole desenvolver câncer de mama na idade adulta. Já a suplementação de selênio não influencia nos parâmetros relacionados ao desenvolvimento de tumores mamários. Inclusive, há evidências de que níveis elevados de selênio na dieta paterna podem aumentar a predisposição da prole a T2DM, sendo mais eficaz para a prevenção de câncer de mama o consumo de selênio nas quantidades diárias recomendadas.

Tendo em vista a deficiência de micronutrientes, o estudo de Meems *et al.* (2016) sugere que ela está associada a modificações epigenéticas que levam a um maior risco de desenvolvimento de doenças metabólicas na prole em fases posteriores da vida. Foi observado que a desnutrição materna durante essa janela de suscetibilidade crítica que é o período periconcepcional pode acarretar em doenças cardiovasculares, hipertensão e câncer de mama nas próximas gerações.

Quanto à deficiência de vitamina D, Belenchia *et al.* (2017) revelou que há um contraste de visões a respeito do papel desse micronutriente no fenômeno de adipogênese, pois alguns estudos apontam efeitos de estimulação e outros de inibição desse processo relacionado a predisposição da prole à obesidade na idade adulta. Logo, esse é um ponto que precisa ser melhor elucidado em estudos futuros.

Por fim, vale ressaltar a importância da inclusão de estudos de intervenção paterna com compostos bioativos além dos estudos maternos, uma vez que a gametogênese masculina é uma outra janela de suscetibilidade relevante para promover a prevenção de doenças metabólicas em fases posteriores da vida da prole.

5. CONCLUSÃO

De uma forma geral, os estudos analisados apresentaram resultados interessantes no contexto de DOHaD em relação à programação fetal da saúde e da doença a partir de intervenções na dieta materna e paterna com durante o período periconcepcional. Este é considerado uma janela de suscetibilidade na vida precoce que envolve uma elevada plasticidade epigenética e, por isso, trata-se de um ponto de partida relevante para os pais intervirem nutricionalmente com o objetivo de reduzir o risco dos filhos desenvolverem doenças metabólicas na idade adulta.

Mesmo a intervenção nutricional materna sendo a mais estudada até o momento, a dieta paterna com suplementação ou deficiência de compostos bioativos vem ganhando destaque na área de nutriepigenética por trazer novas perspectivas para a reprogramação epigenética em modelos animais.

Sendo assim, vale destacar a importância e as consequências a longo prazo da dieta materna e paterna a partir do momento em que se planeja a gestação para a saúde dos filhos e também como o consumo de compostos bioativos pode ser um diferencial na dieta dos pais e das mães, visando contribuir para a prevenção de doenças metabólicas no decorrer da vida dos descendentes.

6. BIBLIOGRAFIA

BELENCHIA, AM; JOHNSON, SA; ELLERSIECK, MR; ROSENFELD, CS; PETERSON, CA. *In utero* vitamin D deficiency predisposes offspring to long-term adverse adipose tissue effects. *J Endocrinol.*, v.3, p.301-313, 2017.

BILIR, B; SHARMA, NV; LEE, J; HAMMARSTROM, B; SVINDLAND, A; KUCUK, O; MORENO, CS. Effects of genistein supplementation on genome-wide DNA methylation and gene expression in patients with localized prostate cancer. *International Journal of Oncology*, v.51, p.223-234, 2017.

BLOCK, T; EL-OSTA, A. Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease. *Atherosclerosis*, v.266, p.31-40, 2017.

BO, S; TOGLIATTO, G; GAMBINO, R; PONZO, V; LOMBARDO, G; ROSATO, R; CASSADER, M; BRIZZI, MF. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. *Acta Diabetologica*, v.55, p.331-340, 2018.

BRAWERMAN, GM; KERELIUK, SM; BRAR, N; COLE, LK; SESHADRI, N; PEREIRA, TJ; XIANG, B; HUNT, KL; FONSECA, MA; HATCH, GM; DOUCETTE, CA; DOLINSKY, VW. Maternal resveratrol administration protects against gestational diabetes-induced glucose intolerance and islet dysfunction in the rat offspring. *The Journal of Physiology*, v.16, p.4175-4192, 2019.

CAROLAN-OLAH, M; DUARTE-GARDEA, M; LECHUGA, J. A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease. *Journal of Clinical Nursing*, v.24, p.3716-3729, 2015.

CHANGO, A; POGRIBNY, I. Considering Maternal Dietary Modulators for Epigenetic Regulation and Programming of the Fetal Epigenome. *Nutrients*, v.7, p.2748-2770, 2015.

CHAVATTE-PALMER, P; TARRADE, A; LÉVY, R. Origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte : rôle de l'environnement maternel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, v.40, p.517–519, 2012.

CHEN, M; LI, S; SRINIVASASAINAGENDRA, V; SHARMA, M; LI, Z; TIWARI, H; TOLLEFSBOL, TO; LI, Y. Maternal soybean genistein on prevention of later-life breast cancer through inherited epigenetic regulations. *Carcinogenesis*, v.43, p.190-202, 2022.

DESAI, M; JELLYMAN, JK; ROSS, MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*, v.39, p.633-641, 2015.

DUNFORD, AR; SANGSTER, JM. Maternal and paternal periconceptional nutrition as an indicator of offspring metabolic syndrome risk in later life through epigenetic imprinting: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, v.11, p.S655-S662, 2017.

FONTELLES, CC; CARNEY, E; CLARKE, J; NGUYEN, NM; YIN, C; JIN, L; CRUZ, MI; ONG, TP; HILAKIVI-CLARKE, L; DE ASSIS, S. Paternal overweight is associated with increased breast cancer risk in daughters in a mouse model. *Nature Scientific Reports*, 2016.

GODFREY, KM; COSTELLO, PM; LILLYCROP, KA. Development, Epigenetics and Metabolic Programming. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser. Author manuscript*, 2016.

GUIDO, LN; FONTELLES, CC; ROSIM, MP; PIRES, VC; COZZOLINO, SMF; CASTRO, IA; BOLAÑOS-JIMÉNEZ, F; BARBISAN, LF; ONG, TP. Paternal selenium deficiency but not supplementation during preconception alters mammary gland development and 7,12-dimethylbenz[α]anthracene-induced mammary carcinogenesis in female rat offspring. *International Journal of Cancer*, v.139, p.1873-1882, 2016.

HIERONIMUS, B; ENSENAUER, R. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2021.

HSU, CN; HOU, CY; CHANG-CHIEN, GP; LIN, S; CHAN, JYH; LEE, CT; TAIN, YL. Maternal resveratrol therapy protected adult rat offspring against hypertension programmed by combined exposures to asymmetric dimethylarginine and trimethylamine-N-oxide. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v.93, p.1-10, 2021.

ISGANAITIS, E; SUEHIRO, H; CARDONA, C. Who's your daddy?: paternal inheritance of metabolic disease risk. *Current Opinion Endocrinol Diabetes Obes.*, v.24, p.47-55, 2017.

JIRTLE, RL; SKINNER, MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics*, p.20. 2007.

LANGLEY-EVANS, SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, v.28, p.1-14, 2015.

LI, J; LI, K; GAO, J; GUO, X; LU, M; LI, Z; LI, D. Maternal exposure to an n-3 polyunsaturated fatty acid diet decreases mammary cancer risk of female offspring in adulthood. *Food Funct.*, v.9, p.5758-5777, 2018.

LI, Y; BUCKHAULTS, P; LI, S; TOLLEFSBOL, T. Temporal Efficacy of a Sulforaphane-Based Broccoli Sprout Diet in Prevention of Breast Cancer through Modulation of Epigenetic Mechanisms. *Cancer Prevention Research*, v.11, p.451-464, 2018.

MEEMS, LMG; MAHMUD, H; BUIKEMA, H; TOST, J; MICHEL, S; TAKENS, J; VERKAIK-SCHAKEL, RN; VREESWIJK-BAUDOIN, I; MATEO-LEACH, IV; HARST, P; PLÖSCH, T; BOER, RA. Parental vitamin D deficiency during pregnancy is associated with increased blood pressure in offspring via Panx1 hypermethylation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v.311, p.H1459-H1469, 2016.

ONG, TP; MORENO, FS; ROSS, SA. Targeting the epigenome with bioactive food components for cancer prevention. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, v.4, p.275-292, 2012.

ONG, TP; OZANNE, SE. Developmental programming of type 2 diabetes: early nutrition and epigenetic mechanisms. *Current Opinion Clinical Nutrition Metabolism Care*, v.18, p.354-360, 2015.

ONG, TP; PÉRUSSE, L. Impact of nutritional epigenomics on disease risk and prevention: introduction. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, v.4, p.245-247, 2012.

SABET, JA; PARK, LK; IYER, LK; TAI, AK; KOH, GY; PFALZER, AC; PARNELL, LD; MASON, JB; LIU, Z; BYUN, AJ; CROTT, JW. Paternal B Vitamin Intake Is a Determinant of Growth, Hepatic Lipid Metabolism and Intestinal Tumor Volume in Female *Apc*^{1638N} Mouse Offspring. *PLoS ONE*, v.11, p.1-22, 2016.

SANTAMARINA, AB; JAMAR, G; MENNITTI, LV; CÉSAR, HC; ROSSO, VV; VASCONCELOS, JR; OYAMA, LM; PISANI, LP. Supplementation of Juçara Berry (*Euterpe edulis* Mart.) Modulates Epigenetic Markers in Monocytes from Obese Adults: A Double-Blind Randomized Trial. *Nutrients*, v.10, p.1-15, 2018.

SILVA, LBAR; PINHEIRO-CASTRO, N; NOVAES, GM; PASCOAL, GFL; ONG, TP. Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. *Food Research International*, 2019.

TSAI, TA; TSAI, CK; HUANG, LT; SHEEN, JM; TIAO, MM; TAIN, YL; CHEN, CC; LIN, IC; LAI, YJ; TSAI, CC; LIN, YJ; YU, HR. Maternal Resveratrol Treatment Re-Programs and Maternal High-Fat Diet-Induced Retroperitoneal Adiposity in Male Offspring. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.17, p.1-15, 2020.

WOLFF, GL; KODELL, RL; MOORE, SR; COONEY, CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect *agouti* gene expression in A^{vy}/a mice. *The FASEB Journal*, v.12, p.949-957, 1998.

ZHOU, LY; DENG, MQ; ZHANG, Q; XIAO, XH. Early-life nutrition and metabolic disorders in later life: a new perspective on energy metabolism. *Chinese Medical Journal*, v.133, p.1961-1970, 2020.

19/05/2022 

Data e assinatura do aluno(a)



Data e assinatura do orientador(a)