

# EFEITOS DA OBESIDADE SOBRE O DESEMPENHO REPRODUTIVO DE RATOS WISTAR E SOBRE SUAS PROGÊNIES

*EFFECTS OF OBESITY ON THE REPRODUCTIVE PERFORMANCE OF WISTAR RATS AND ON THEIR PROGENIES*

**Claudemir de Carvalho<sup>1\*</sup>, Brenda Ferreira Barbosa<sup>2</sup>, Aline de Oliveira Gonçalves<sup>3</sup>,  
Guilherme Muniz Pereira Chaves Urias<sup>4</sup>, Sandra Irene Sprogis Santos<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Doutor, Pró-Reitor de Pesquisa, Pós-graduação e Extensão, Uni FUNVIC, Pindamonhangaba-SP

<sup>2</sup>Farmacêutica, formada pelo Uni FUNVIC, Pindamonhangaba-SP

<sup>3</sup>Doutor em Educação para a Ciência

<sup>4</sup>Doutor, Docente do Curso de Biomedicina, UniFUNVIC, Pindamonhangaba-SP

\*Correspondência: [prof.claudemircarvalho.pinda@unifunvic.edu.br](mailto:prof.claudemircarvalho.pinda@unifunvic.edu.br)

RECEBIMENTO: 02/10/20 - ACEITE: 09/11/20

## Resumo

A obesidade, caracterizada por um aumento da massa de tecido adiposo consequente a um desequilíbrio entre o aporte e o gasto de energia, é componente da síndrome metabólica, exercendo um impacto significativo na fertilidade feminina devido a alteração funcional do eixo hipotálamo-hipofisário. Neste estudo objetivou-se analisar os efeitos da obesidade sobre o desempenho reprodutivo de ratos Wistar e sobre suas progênies. Machos e fêmeas foram divididos em grupo obeso (GO: 15 fêmeas e 15 machos) e grupo controle (GC: 10 fêmeas e 10 machos). A obesidade foi induzida com a ingestão de uma ração hipercalórica por 60 dias; confirmada a obesidade, realizaram-se os cruzamentos intra e entre grupos. Observou-se que as proles das ratas obesas apresentaram comprimento corporal maior do que as proles de ratas GC, o desenvolvimento físico foi normal e nenhuma anomalia foi observada. Houve comprometimento da ciclicidade ovariana nas fêmeas obesas e consequente comprometimento dos índices reprodutivos. A obesidade exerce efeito detrimental sobre a fertilidade de ratas Wistar.

Palavras-chave: Obesidade. Reprodução. Progênie. Ratos Wistar.

## Abstract

Obesity, characterized by an increase in the mass of adipose tissue resulting from an imbalance between energy supply and expenditure, is a component of the metabolic syndrome, having a significant impact on female fertility due to the functional alteration of the hypothalamic-pituitary axis. This study aimed to analyze the effects of obesity on the reproductive performance of Wistar rats and their progenies. Males and females were divided into obese group (GO: 15 females and 15 males) and control group (GC: 10 females and 10 males). The obesity was induced with the ingestion of a hypercaloric ration for 60 days; Confirmed the obesity, matings were carried out within and between groups. The offspring of obese rats showed higher body length than offspring of GC rats, physical development was normal and no anomaly was observed. There was compromise of ovarian cycling in obese females and consequent impairment of reproductive indices. The obesity exerts a detrimental effect on the fertility of Wistar rats.

Keywords: Obesity. Reproduction. Progeny. Wistar rats.

## Introdução

A obesidade caracteriza-se por um desequilíbrio entre o aporte e o gasto de energia, resultando no aumento da massa de tecido adiposo. A causa da obesidade é um desequilíbrio entre a ingestão e gasto de energia condicionado por fatores de caráter ambiental que envolvem hábitos de alimentação excessiva e redução da atividade física, bem como pelos de origem fisiológica e genética.<sup>1-3</sup> Estudos recentes apontam fatores epigenéticos, como importantes contribuintes à obesidade e na medida que a pesquisa continua a crescer nessas áreas, começa-se a entender as complexas interações gene-ambiente que contribuem para a obesidade.<sup>4</sup>

Com o aumento do índice de massa corporal, ocorrem alterações metabólicas adversas, afetando a pressão arterial, níveis de colesterol, triglicérides, sensibilidade à insulina. Aumentam também o risco de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, distúrbios musculoesqueléticos e até certos tipos de câncer.<sup>2,4</sup> Ocorre ainda o estresse psicológico, depressão e ansiedade, distúrbios que parecem ser mais prevalentes entre mulheres e aquelas com obesidade severa.<sup>5</sup> Por conta disso, a obesidade é considerada uma patologia complexa, de evolução crônica e natureza multifatorial.

Cena et al.<sup>6</sup> afirmam que a obesidade é componente-chave da síndrome metabólica, exercendo um impacto significativo na fertilidade feminina, principalmente devido a alteração funcional do eixo hipotálamo-hipofisário. A obesidade é frequentemente associada a níveis circulantes mais elevados de insulina, com o subsequente aumento da produção de androgênio ovariano.

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino que desempenha importantes papéis na regulação de muitos eventos fisiológicos como reprodução, resposta imune, metabolismo da glicose e lipídios. Atua por meio da secreção de uma variedade de citocinas bioativas, chamadas adipocinas, comumente envolvidas na regulação metabólica e nos processos inflamatórios. As adipocinas interagem com vias moleculares levando à resistência à insulina, inflamação, hipertensão, risco cardiovascular, coagulação e em processos de diferenciação como na maturação de oócitos.<sup>7</sup>

A obesidade também está relacionada com a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), caracterizada pela presença de anovulação crônica e hiperandrogenismo.<sup>1,8,9</sup> Uma alta ingestão de carboidratos durante a gravidez combinada com a intolerância à glicose são condições associadas ao alto peso ao nascer, que consequentemente resulta

em doenças metabólicas futuras e na infertilidade.<sup>9</sup> He et al.<sup>10</sup> reportam que a obesidade infantil antes dos 12 anos parece aumentar o risco de infertilidade feminina na vida adulta.

Os vários distúrbios metabólicos associados a obesidade também estão implicados na redução da fertilidade masculina, atuando na espermatogênese, qualidade do espermatozoide e capacidade de fertilização. Estudos evidenciaram que a azoospermia e oligospermia foram mais comuns em homens obesos do que em não obesos bem como a qualidade do espermatozoide e os níveis de testosterona alterada.<sup>11</sup>

A prole também pode ser influenciada pelo índice de massa corporal (IMC) tanto materno como paterno, sendo um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica e obesidade na infância ou quando adulto.<sup>12,13</sup>

A genética predispõe, mas não obriga os indivíduos à obesidade, havendo necessidade de um meio ambiente adequado e de hábitos alimentares alterados para que a obesidade se manifeste. Pesquisas atuais concentram-se na compreensão de como a obesidade presente nos pais pode induzir a modificações nos mecanismos de controle epigenético e serem herdadas pela prole, fato que justificaria, pelo menos em parte, o alto índice de obesidade parental.<sup>2,14</sup>

Pelo exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos produzidos pela obesidade em ratos Wistar sobre o seu desempenho reprodutivo e sobre suas progênies.

## Método

Foram utilizados 50 ratos Wistar com 120 dias de idade, sendo que 25 eram machos pesando em média 340 g e 25 fêmeas pesando aproximadamente 270 g, criados e mantidos no biotério do Centro Universitário FUNVIC. Os animais foram mantidos em sala com temperatura controlada (24°C ± 2) e ciclo claro/escuro de 12 horas, recebendo água e ração à vontade.

Os animais foram divididos em dois grupos experimentais: fêmeas obesas (FO n=15) e machos obesos (MO n=15) e dois grupos controles (GC): controle fêmeas (CF n=10) e controle machos (CM n=10). Os animais foram mantidos em subgrupos de cinco em caixa de polipropileno (60x50x22 cm). A dieta dos ratos controle foi composta de água e ração comercial (Nuvilab CR1, 2,95 Kcal/g), já a dieta dos ratos experimentais foi composta por água e ração hipercalórica (4,9 Kcal/g), para indução da obesidade. A ração hipercalórica teve com base a ração comercial, porém, enriquecida com chocolate, bolacha de amido de milho e amendoim.<sup>15</sup> A oferta

da ração hipercalórica foi mantida à vontade por 60 dias. A classificação de obesidade dos animais nos grupos experimentais foi baseada no ganho de peso 15% superior ao do grupo controle.<sup>16</sup>

Nos últimos 15 dias de tratamento, foram realizados esfregaços vaginais pela manhã (oito horas), para determinação do estro<sup>17</sup> e identificação da fase do ciclo estral. Foram acasaladas apenas as ratas que apresentaram ciclo estral regular. As fêmeas detectadas em estro eram colocadas imediatamente na presença do macho, com quem ficavam até o final da tarde; fêmeas detectadas em proestro pela manhã eram colocadas com o macho no final da tarde e permaneciam com ele até a manhã seguinte. A cópula foi confirmada pela presença de tampão cervical. A presença do tampão serviu como fator para considerar como dia zero da gestação.<sup>18,19</sup> As fêmeas prenhas foram mantidas em caixas individuais, inspecionadas três vezes ao dia para verificação de possível intercorrência, até o desmame dos filhotes.

A cada parto era anotado o número de filhotes nascidos vivos e mortos; pesagem de toda a progênie e medida do comprimento individual (da ponta do focinho à inserção da cauda) e fazia-se a primeira inspeção morfológica dos filhotes para anotação de possível malformação.<sup>18,19</sup> Os filhotes continuaram a ser observados diariamente para verificação de outros aspectos de interesse como: descolamento do pavilhão auricular, erupção dos dentes incisivos, desenvolvimento dos pelos, abertura dos olhos, abertura do óstio prepucial, presença dos testículos, nas fêmeas a abertura da vulva.<sup>19,20</sup> Também foram observadas características ligadas a um comando nervoso/cognitivo como:

facilidade para sucção, movimentos iniciais e deambulação, capacidade de preensão, primeiras tentativas para comer ração.

Foram calculadas as seguintes taxas reprodutivas: acasalamento; gestação (fêmeas prenhas/fêmeas com tampão cervical); parto (fêmeas paridas a termo/fêmeas prenhas); natalidade (filhotes nascidos vivos/filhotes nascidos); viabilidade (filhotes vivos até 4º dia de lactação/nascidos vivos); desmame (filhotes ao desmame/nascidos vivos); teratogenia (filhotes com malformações macroscópicas externas/total de filhotes).<sup>18</sup> Além disso, foram avaliados fatores ligados ao desenvolvimento sexual dos filhotes.<sup>21</sup>

Os resultados foram expressos como médias, erro padrão da média e variância ANOVA (diferença entre grupos). Para as análises de significância foram utilizados os testes t de Student e com nível crítico fixado em 5% ( $p < 0,05$ ) e o teste Qui quadrado ( $X^2$ ), com significância em  $p < 0,01$ .

## Resultados

A ingestão diária de água e de ração foi semelhante entre machos e fêmeas do mesmo grupo, porém, houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) quando comparados animais obesos com animais controles, sendo maior a ingestão pelos animais tratados com ração hipercalórica (Tabela 1).

Da mesma forma, houve significância estatística ( $p < 0,05$ ) quando se comparou peso inicial e peso final dos animais do grupo obeso e quando se comparou GO com GC, tanto para machos quanto para fêmeas (Tabela 1).

Tabela 1- Média e desvio padrão do consumo de ração e água por ratos machos e fêmeas dos grupos GO e GC, e seus respectivos pesos

	♀C	♀O	♂C	♂O
Consumo de ração (g)	88,02± 6,46	145,76± 23,29*	125,65± 8,04	200,36± 22,33*
Consumo de água (ml)	96,91± 10,13	124,27± 9,46*	109,48± 15,56	146,29± 12,52*
Peso (g)	277,222± 6,36	388,55± 10,81*	417,77± 9,35	496,70± 40,27*

\* $p < 0,05$  quando se comparou ♀O com ♀C; ♂O com ♂C; ♂O com ♀O

A dieta materna hipercalórica não impactou o peso ao nascer da prole, não havendo diferença entre peso médio das ninhadas de mães obesas quando comparadas com as de mães controles. No entanto, em relação ao comprimento dos filhotes

observou-se que houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) quando se comparou prole de mães obesas cruzadas com pais controles e pais obesos. (Tabela 2).

Tabela 2- Comprimento e peso médios e desvios padrões obtidos para as diferentes progênies

	♀C x ♂C	♀C x ♂O	♀O x ♂C	♀O x ♂O
Comprimento recém-nascido (em cm)	6,036 ± 0,408	6,043 ± 0,413	5,804 ± 0,240	6,329 ± 0,341*
peso dos filhotes (em g)	5,2 ± 0,4	5,1 ± 0,3	5,2 ± 0,392	5,1 ± 0,412

\* $p < 0,05$  quando se comparou progênie de ♀O x ♂O com progênie de ♀O x ♂C

Quando à ciclicidade, observada por meio dos esfregaços vaginais, verificou-se que cinco ratas (33,33%) do grupo obeso (GO) não ciclaram durante o período, mantendo-se em anestro (esfregaço com predominância de células parabasais, neutrófilos e monócitos, pequena quantidade de células redondas queratinizadas).<sup>22</sup>

Embora não tenha significância estatística, verificou-se que o cruzamento de fêmeas obesas

com machos obesos produziu os piores resultados dos indicadores reprodutivos, sendo que num desses cruzamentos, uma das fêmeas pariu todos natimortos.

A tabela 3 mostra dados referentes ao desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas obesos e respectivos controles.

Tabela 3: Índices reprodutivos de ratos machos e fêmeas e de seus controles

Índice reprodutivo	♀C x ♂C	♀C x ♂O	♀O x ♂C	♀O x ♂O
Fêmeas acasaladas (n)	5 (10)	5 (10)	5 (15)*	5 (15)
Machos acasalados (n)	5 (10)	5 (15)	5 (10)	5 (15)
Fêmeas com esfregaço vaginal positivo (n)	5 (5)	5 (5)	5 (10)	5 (5)
Fêmeas prenhes (n)	5 (5)	4 (5)	3 (5)	2 (5)
Filhotes (n)	59	44	24	15**
Taxa de acasalamento (%)	100	100	100	100
Taxa de gestação (%)	100	80	60	40
Taxa de natalidade %/	100	100	87,50	53,33
Filhote/ninhada (média)	11,8	11	8	7,5
Alterações macroscópicas externas nos filhotes	Zero	Zero	Zero	Zero

\*Cinco fêmeas não apresentaram ciclicidade (anestro)

\*\*Uma das fêmeas pariu todos natimortos (n=7)

Os aspectos aparecimento da penugem, deslocamento do pavilhão auricular, erupção dos dentes incisivos, desenvolvimento dos pelos, abertura dos olhos e o desenvolvimento sexual, ocorreram dentro dos tempos normais descritos na literatura (Tabela 4).

Tabela 4- Características do desenvolvimento geral de ratos Wistar até o desmame

	♀C x ♂O	♀O x ♂C	♀O x ♂O	♀C x ♂C
Descolamento das orelhas (dias)	3,22±0,55	3,18±0,50	3,16±0,51	3,17±0,52
Aparecimento de pêlos (dias)	8,61±0,63	8,59±0,60	8,58±0,58	8,60±0,64
Abertura de Olhos (dias)	15,1±0,43	15±0,46	15,6±0,35	15,3±0,32

Características do desenvolvimento geral da progênie de ratos Wistar controle e experimentais submetidos a uma dieta hipercalórica

A Tabela 5 mostra que a descida do testículo ocorreu entre o 15° e o 17° dia de vida em todos os filhotes; a separação prepucial no 34° e 35° dia de vida e a abertura do canal vaginal ocorreu entre os dias 34 e 36.

Tabela 5- Desenvolvimento sexual dos descendentes

	♀C x ♂O	♀O x ♂C	♀O x ♂O	♀C x ♂C
Descida dos Testículos (dias)	15,3±0,35	15,1±0,38	15,5±0,29	15,4±0,30
Separação Prepucial (dias)	34,5±0,34	34,1±0,40	34,9±0,28	34,7±0,32
Abertura de Canal Vaginal (dias)	34,6±0,64	34,1±0,59	34,5±0,68	34±0,61

Período (dias) para a descida dos testículos, completa separação prepucial e abertura de canal vaginal da progênie de ratos Wistar controle e experimentais submetidos a uma dieta hipercalórica

Tanto nas características de desenvolvimento geral quanto nas de desenvolvimento sexual, não ocorreu diferença significativa entre os grupos estudados ( $p < 0,01$ ).

## Discussão

As dietas hipercalóricas enriquecidas com alimentos altamente palatáveis, ricos em carboidratos e lipídios são frequentemente empregadas para induzir a obesidade em modelos

experimentais como os ratos. Assim, pela semelhança e homologia entre os genomas dos roedores e dos seres humanos, esses experimentos têm sido úteis para estudos sobre a obesidade.<sup>23,24</sup>

Neste experimento, as ratas alimentadas com ração hipercalórica durante oito semanas apresentaram ganho de peso significativo quando comparadas aos seus controles, resultados que reafirmam os obtidos por Li et al.<sup>25</sup>

Estudos têm demonstrado que a obesidade materna está associada com aumento da massa gorda

do neonato.<sup>25,26</sup> No entanto, neste estudo o que se observou foi que não houve diferença entre a massa dos neonatos dos grupos obeso e controle. A diferença foi observada apenas quanto ao comprimento dos filhotes provenientes de mães obesas acasaladas por machos controle que foram significativamente menores do que os filhotes de ambos os pais obesos.

É aceito que a obesidade materna tem efeitos duradouros sobre a prole. A sobrenutrição em períodos críticos de vida como a gestação pode causar várias alterações hormonais nos conceitos e programar obesidade na prole adulta,<sup>2,13,27</sup> o que não pudemos observar porque os nascidos não foram acompanhados até a fase adulta.

Vido et al.<sup>28</sup> avaliando o efeito tardio da obesidade materna em sua prole, descrevem que a literatura é controversa em relação aos efeitos da obesidade materna no peso da prole ao nascer. Há trabalhos citando que neonatos com sobrepeso, nascidos de mães obesas têm uma relação significativamente maior da massa de gordura do que neonatos nascidos de mães com peso corporal normal. Porém, outros estudos referem que neonatos não foram afetados pelos fatores de obesidade maternos, nem no peso e nem no tamanho ao nascerem. Ressaltam, porém, que vários autores sugerem que a obesidade materna pode levar a diferentes efeitos em sua prole desde o nascimento até a idade adulta, como resultado de uma possível programação fetal.

Por outro lado, Mahany et al.<sup>23</sup> afirmam que o alto teor de adiposidade induz a expressão de mediadores pró-inflamatórios na placenta, levando à instalação de um meio intrauterino adverso ou a uma disfunção fetoplacentária, a qual prejudica o fluxo do sangue placentário e a troca de nutrientes. Em primatas não humanos, uma dieta obesogênica aumenta o risco de infarto da placenta ou leva a uma redução na vascularização da placenta que restringe o crescimento fetal. Já Paulsen et al.<sup>26</sup> referem que mulheres grávidas obesas têm níveis circulantes de adiponectina diminuído, fato esse associado ao aumento do transporte de nutrientes pela placenta que consequentemente resulta no supercrescimento fetal, o que não foi observado aqui.

Renault et al.<sup>29</sup> acrescentam que o crescimento intrauterino e a massa gorda neonatal estão intimamente relacionados às concentrações de glicose plasmática materna, portanto o controle na dieta durante a gestação pode reduzir o risco de neonatos com alto peso. Além do risco aumentado de sobrepeso ou obesidade na infância e na idade adulta, há evidências do aumento da taxa de mortalidade posteriormente no decorrer da vida desses indivíduos<sup>13</sup>; a mortalidade de neonatos não foi observada neste experimento.

Estudos mostram que existe associação entre a gordura corporal do pai e a prevalência de obesidade em suas filhas. Em animais, o pai obeso condiciona, na prole, a homeostase da glicose-insulina, a lipogênese hepática e a diminuição do potencial reprodutivo da prole masculina com o estresse oxidativo espermático e disfunções mitocondriais, dentre outros fatores. Os autores concluem que mecanismos epigenéticos atuando sobre os ácidos nucleicos são as ferramentas para a explicação da transmissão de fenótipos do pai para a prole.<sup>14</sup>

Silva et al.<sup>12</sup> elaborando uma revisão bibliográfica sobre a influência dos pais no comportamento alimentar dos filhos, revelam que o sobrepeso dos pais aumenta o risco do sobrepeso dos filhos. No entanto, geralmente é a classe de peso da mãe que mostra ter mais influência na variação de peso dos filhos.

Em estudos experimentais com modelos animais de obesidade induzida por dieta hipercalórica, ratas obesas tiveram um desempenho reprodutivo bem abaixo daquele observado em ratas controle,<sup>30</sup> apresentando menor taxa de gestação e maior mortalidade neonatal.<sup>23</sup> Esses achados foram confirmados neste experimento, onde se observou comprometimento dos principais índices reprodutivos sendo que o acompanhamento do ciclo estral das ratas obesas mostrou que a obesidade interferiu negativamente na ciclicidade tornando acíclicas 33,33% das ratas. No entanto, não se observou mortalidade de neonatos.

O comprometimento da fertilidade como consequência do excesso de peso parece ser devido às anormalidades endócrinas e metabólicas que as acompanham, entre as quais foram descritas: produção excessiva de estrogênios, alteração da regulação do metabolismo de esteroides, disponibilidade reduzida de GnRH, alterações na secreção e ação da insulina e outros hormônios reguladores de energia, como leptina, adiponectina, resistina e grelina.<sup>31</sup>

Esse perfil endócrino leva às três principais características fisiopatológicas pelas quais a obesidade afeta a reprodução nas mulheres: hiperinsulinismo, hiperandrogenismo funcional e anovulação.<sup>7,31</sup>

Vidotti et al.<sup>32</sup> referem que a leptina está relacionada na manutenção de funções reprodutivas femininas incluindo lactação, foliculogênese, esteroidogênese ovariana, maturação endometrial e receptividade do embrião, sendo que vários genes têm seus níveis de expressão alterados quando a leptina está ausente.

González-Rodríguez et al.<sup>27</sup> informam que a associação entre excesso de tecido adiposo e infertilidade é explicada, por um lado, pelo aumento

das concentrações da leptina, que causa alterações no eixo hipotálamo-hipófise (ovário/testículo) e que, conseqüentemente, produz em mulheres um aumento das concentrações de testosterona e diminuição de progesterona e por outro lado, no homem, diminuição da testosterona e aumento de estrogênios. Descrevem ainda que o excesso de gordura corporal promove resistência à insulina, que contribui para aumentar a síntese e liberação de andrógenos pelos ovários nas mulheres e uma diminuição da globulina portadora de hormônios sexuais, que tem um impacto negativo na ovulação e na qualidade do esperma, o que pode explicar a diminuição de índices como número percentual da taxa de gestação, percentual da taxa de natalidade e número de filhotes por parto.

Na gravidez, as mulheres obesas estão expostas a um risco aumentado de complicações e um aumento da probabilidade de morbidade e mortalidade fetal. No presente estudo, verificou-se a natimortalidade num cruzamento de fêmea e macho obesos. Embora nesse estudo não tenha sido relatado nenhum caso de anormalidade macroscopicamente perceptível nos neonatos, as anormalidades congênitas, incluindo tubo neural e defeitos cardíacos, malformações orofaciais e anomalias intestinais (por exemplo, atresia anorretal e onfalocele) também são mais comuns em filhos de mães obesas.<sup>13,23</sup>

Mahany et al.<sup>23</sup> afirmam que o modelo experimental com camundongos recapitulou o resultado ruim da gravidez observado em mulheres obesas que tiveram maior número de abortos e natimortos, justificando que o excesso de gordura corporal e o alto consumo de lipídeos perturba subconjuntos distintos de genes da placenta necessários para a manutenção de gravidez.

Além disso, o excesso de ácidos graxos livres pode exercer um efeito tóxico nos tecidos reprodutivos, produzindo um dano celular persistente e uma inflamação crônica de baixo grau. A esse respeito, vários mecanismos têm sido postulados para explicar porque a obesidade e/ou o excesso de peso afetam a qualidade dos gametas femininos e várias hipóteses estão relacionadas ao metabolismo e níveis plasmáticos de hormônios. As mulheres obesas têm níveis mais elevados de ácidos graxos livres na circulação que danificam células não adiposas aumentando as espécies reativas de oxigênio (ROS) que, por sua vez, induzem estresse mitocondrial e do retículo endoplasmático, resultando em apoptose de vários tipos de células, incluindo oócitos.<sup>7</sup>

Vários estudos<sup>6,7,8,31</sup> têm demonstrado que as mulheres obesas levam maior tempo para engravidar.

Nos ratos, os neonatos apresentam reflexo lombar desde o primeiro dia. A geotaxia, reflexo de virar 180° a partir da posição inicial, tem sido considerada uma das respostas reflexas mais características de ratos.<sup>30</sup> Já no segundo dia os filhotes são capazes de apresentar orientação dorso ventral.<sup>31</sup> A obesidade das mães no período pré-gestacional e gestacional não afetou esses reflexos nas ninhadas avaliadas sugerindo um não comprometimento do sistema nervoso. No entanto, a obesidade gera um processo inflamatório crônico e intenso, cujos marcadores moleculares foram já detectados no cérebro.<sup>32</sup>

A inflamação crônica na obesidade provavelmente ocorre secundária à deposição excessiva de gordura visceral e subcutânea nas fêmeas obesas. Curat et al.<sup>32</sup> comentam a passagem transplacentária desses marcadores podendo, portanto, atingir o feto comprometendo o desenvolvimento embrionário. Embora a identificação desses marcadores não tenha sido o foco deste trabalho, o não comprometimento da prole sugere não ter ocorrido a instalação de processo inflamatório antes ou imediatamente após o nascimento.

Neste experimento a obesidade de qualquer um dos pais ou em conjunto não interferiu em fatores como tempo decorrido para descolamento das orelhas, aparecimento de pelos e abertura dos olhos. Também não houve interferência em fatores ligados ao desenvolvimento sexual dos filhotes, como descida dos testículos, separação prepucial e abertura do canal vaginal.

A obesidade, embora alvo de inúmeros estudos nas últimas décadas, continua com várias perguntas ainda sem resposta, principalmente no que diz respeito a sua influência sobre a progênie, da infância até o adulto, o que assinala a necessidade de novos modelos experimentais para novas investigações, principalmente no que diz respeito a aspectos ligados à reprodução.

## Conclusão

Neste estudo observou-se que a obesidade materna ou paterna e dos dois em conjunto não afetou a massa dos neonatos afetando, no entanto, o comprimento.

A obesidade interferiu no desempenho reprodutivo das ratas, mas não interferiu no desenvolvimento corporal nem no desenvolvimento sexual dos filhotes.

De maneira geral, a obesidade dos pais não interferiu de forma significativa sobre os filhotes, exceto quanto ao comprimento.

## Referência

- Farias LT, Sabóia RCB, Lima CHR. Obesidade e infertilidade: uma revisão sistemática da literatura. *R. Interd.* 2017;10(3):141-9.
- Parra-Ruiz C, Prado G, Cerda D, Fernández J, Mallea C, Pardo V et al. Obesidad parental y modificaciones epigenéticas en la descendência. *Rev. Chil. Nutr.* 2019;46(6):792-99.
- Wekker V, Karsten MDA, Painter RC, van de Beek C, Groen H, Mol BWJ, et al. A lifestyle intervention improves sexual function of women with obesity and infertility: A 5 year follow-up of a RCT. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205934. DOI: 10.1371/journal.pone.0205934.
- Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):13-33. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.004.
- van Dammen L, Wekker V, de Rooij SR, Mol BWJ, Groen H, Hoek A, et al. The effects of a pre-conception lifestyle intervention in women with obesity and infertility on perceived stress, mood symptoms, sleep and quality of life. *PLoS ONE.* 2019;14(2): e0212914. DOI:10.1371/journal.pone.0212914
- Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2695-e2709. DOI: 10.1210/clinem/dgaa285.
- Silvestris E, Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):22. DOI:10.1186/s12958-018-0336-z
- Tziomalos K, Dinas K. Obesity and Outcome of Assisted Reproduction in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol.* 2018;9:149. DOI: 10.3389/fendo.2018.00149.
- Fichman V, Costa RS, Miglioli TC, Marinheiro LP. Associação entre obesidade e infertilidade anovulatória. *Einstein.* 2020;18:eAO5150. DOI: 10.31744/einstein\_journal/2020AO5150.
- He Y, Tian J, Oddy WH, Dwyer T, Venn AJ. Association of childhood obesity with female infertility in adulthood: a 25-year follow-up study. *Fertil Steril.* 2018;110(4):596-604.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.011.
- El-Shehawi AM, El-Shazly S, Ahmed M, Alkajajy M, Sayed S, Farouk S. Transcriptome Analysis of Testis from HFD-Induced Obese Rats (*Rattus norvegicus*) Indicated Predisposition for Male Infertility. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):E6493. DOI: 10.3390/ijms21186493. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6493>
- Silva LR, Lima MRS, Teixeira ECA, Cardoso AAR, Pinheiro JSR. A influência dos pais no aumento do excesso de peso dos filhos: uma revisão de literatura. *Braz J Hea Rev.* 2019;2(6):6062-6075. DOI:10.34119/bjhrv2n6-101.
- van Oers AM, Mutsaerts MAQ, Burggraaff, JM, Kuchenbecker WKH, Perquin DAM, Koks CAM, et al. Association between periconceptional weight loss and maternal and neonatal outcomes in obese infertile women. *PLoS ONE.* 2018;13(3):e0192670. DOI:10.1371/journal.pone.0192670.
- Ornellas F, Carapeto PV, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Obese fathers lead to an altered metabolism and obesity in their children in adulthood: review of experimental and human studies. *J Pediatr.* 2017;93:551-9. DOI:10.1016/j.jpmed.2017.02.004
- von Diemen V, Trindade EN, Trindade MRM. Experimental model to induced obesity in rats. *Acta Cir. Bras.* 2006;21(6):425-9.
- Almeida MEF, Medeiros RS, Figueiredo FJB, Coelho EJB, Sena MPT. Efeitos do estresse auditivo e da dieta hipercalórica sobre o peso corporal, lipídios e glicemia de ratos wistar. *Alim. Nutr.* 2011;22(3):359-65.
- Martins RR, Pereira NML, Silva TMA. Liquid-base cytology: a new method for oestral cycle study in wistar's rats. *Acta Cirúrgica Brasileira.* 2005;20(Supl 1):6-49.
- Stedile R, Hollenbach CB, Mello FB, Mello FPS, Bing RS, Rosa PP, et al. Toxicidade reprodutiva da associação de itraconazol e beta-glucana em ratas e sua progênie. *Acta Scientiae Veterinariae.* 2015;43:1331.
- Vieira KCMT, Couto OJC, Zanetti E, Sanches Junior JM, Favareto APA. Maternal and fetal toxicity of Wistar rats exposed to herbicide metolachlor. *Acta Scientiarum. Biological Sciences.* 2016; 38(1):91-8.
- Hollenbach CB, Bortolini CE, Batista JM, Hollenbach EB, Schuch TL, Pacheco MH, et al. Desenvolvimento pós natal e potencial teratogênico da prole de ratas Wistar no estudo da toxicidade reprodutiva de duas preparações fitoterápicas contendo soja *Glycine Max (L.) Merr.* 2010;(62):1-8.
- EPA (Environmental Protection Agency). Guidelines for reproductive toxicity risk assessment. EPA/630/R-96/009, Washington, 1996.
- Goldman JM, Murr AS, Cooper RL. The Rodent Estrous Cycle: Characterization of Vaginal Cytology and Its Utility in Toxicological Studies. *Birth Defects Research (Part B).* 2007;80:84-97. DOI: 10.1002/bdrb

24. Mahany EB, Han X, Borges BC, da Silveira Cruz-Machado S, Allen SJ, Garcia-Galiano D, et al. Obesity and High-Fat Diet Induce Distinct Changes in Placental Gene Expression and Pregnancy Outcome. *Endocrinology*. 2018;159(4):1718-33. DOI: 10.1210/en.2017-03053
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel Brasil*. 2019: principais resultados. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
26. Li X, Yang J, Zhu Y, Liu Y, Shi X, Yang G. Mouse Maternal High-Fat Intake Dynamically Programmed mRNA m6A Modifications in Adipose and Skeletal Muscle Tissues in Offspring. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17,1336; DOI:10.3390/ijms17081336. <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/8/1336>
27. Paulsen ME, Rosario FJ, Wesolowski SR, Powell TL, Jansson T. Normalizing adiponectin levels in obese pregnant mice prevents adverse metabolic outcomes in offspring. *FASEB J*. 2019;33(2):2899-909. DOI:10.1096/fj.201801015R
28. González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM, Perea Sánchez JM, Ortega RM. Nutrición y fertilidad. *Nutr Hosp*. 2018;35(6):7-10. DOI: 10.20960/nh.2279
29. Vido DS, Nejm MB, Silva NR, Silva SMA, Cravo SL, Luz J. Maternal obesity and late effects on offspring metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(3):301-7. DOI: 10.1590/0004-2730000003043.
30. Renault KM, Carlsen EM, Nørgaard K, Nilas L, Pryds O, Secher NJ, et al. Intake of carbohydrates during pregnancy in obese women is associated with fat mass in the newborn offspring. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1475-81. DOI: 10.3945/ajcn.115.110551
31. Matuszewska J, Ziarniak K, Dudek M, Kotodiziejski P, Pruszyńska-Oszmałek E, Śliwowska JH. . Effects of short-term exposure to high-fat diet on histology of male and female gonads in rats. *Acta Histochemica*. 2020;122(5):151558. DOI: 10.1016/j.acthis.2020.151558. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S006512812030057X>
32. Figueredo IC, Sánchez PL, González FG, González AR, Rodríguez z LH, Cruz CFY. Análise da infertilidade feminina na população de Camagüey. *AMC*. 2017;21(6):705-16.
33. Vidotti DB, Schnabel B, Secco M, Cardoso PC, Borra RCarneiro, Silva IDCG. Genetic analysis and cAMP measurement: comparison between lean and obese anovulating mice. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2015;37(4):186-91. DOI:10.1590/SO100-720320150005252.