



MONITORAMENTO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS E DO ESTILO DE VIDA QUE PODEM COMPROMETER A SAÚDE REPRODUTIVA DE MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA

Alex Maika Chamberlain Lambert¹, Jennifer Giacomelli Leme², Matheus Felipe Zazula³, Mariana Inocência Manzano⁴

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia, Campus Curitiba-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Participante de Iniciação Científica Voluntária – ICETI. alex.c.lambert8@gmail.com

² Acadêmica do Curso de Biomedicina, Campus Curitiba-PR, Universidade Cesumar- UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI - UniCesumar. aligiacomelli44@gmail.com

³ Coorientador, Doutorando em Biologia Celular e Molecular, Mestre em Biologia Celular e Molecular, Docente dos Cursos de Farmácia e Biomedicina, UNICESUMAR. Pesquisador do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. matheus.zazula@unicesumar.edu.br

⁴ Orientadora, Mestre em Biotecnologia, Docente dos Cursos de Farmácia e Biomedicina, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. mariana.manzano@unicesumar.edu.br

RESUMO

A alimentação exerce influência direta na saúde metabólica e reprodutiva da mulher, alterações na ingestão de ácidos graxos, especialmente no equilíbrio entre n-6 e n-3, têm sido associadas ao aumento de doenças metabólicas, inflamatórias e oxidativas. Em contrapartida, o consumo adequado de n-3 parece atuar de forma positiva na modulação da inflamação, no equilíbrio antioxidante e na manutenção da fertilidade. No entanto, ainda existem lacunas na compreensão dos efeitos específicos dos ácidos graxos n-3, n-6 e n-9 sobre o metabolismo feminino. O objetivo deste estudo é avaliar os impactos do consumo de óleos ricos em ácidos graxos sobre parâmetros bioquímicos, oxidativos e inflamatórios em mulheres em idade reprodutiva, relacionando o estado nutricional e o estilo de vida com marcadores fisiológicos relevantes, a fim de identificar possíveis associações com a saúde metabólica e reprodutiva.

PALAVRAS-CHAVE: Ácidos graxos; Estresse oxidativo; Metabolismo.

1 INTRODUÇÃO

A composição dietética é um traço marcante das sociedades humanas, influenciando aspectos culturais e evolutivos (Crittenden; Schnorr, 2017). A transição para a carnívora favoreceu maior complexidade cognitiva e social, culminando no domínio da agricultura e pecuária e no aumento do consumo de grãos e lipídios (Roccisano et al., 2019). As dietas paleolíticas apresentavam baixo consumo lipídico e razão n-6:n-3 próxima de 1:1 (Simopoulos, 2011). Após a revolução industrial, a ingestão de gorduras subiu para cerca de 40% da dieta moderna, elevando essa razão para 15:1 a 40:1 nos países ocidentais, em contraste com a dieta mediterrânea, que mantém valores próximos de 3:1, esse desequilíbrio está associado a doenças metabólicas como obesidade e diabetes (Hall et al., 2019; Simopoulos, 2020, 2022b).

Os ácidos graxos n-3 exercem funções essenciais na modulação da inflamação, no equilíbrio oxidativo e no desenvolvimento do sistema nervoso, sobretudo na gestação (Calder, 2015). Seu excesso, entretanto, pode gerar estresse oxidativo (Church et al., 2010). O estado nutricional materno também impacta diretamente o metabolismo fetal, aumentando riscos de obesidade e mortalidade neonatal (Herrera; Desoye, 2016; Prats-Puig et al., 2020). Como vertebrados não sintetizam AGPIs, a dieta é sua única fonte, sendo a suplementação com n-3 e padrões como a dieta mediterrânea alternativas de equilíbrio (Simopoulos, 2022b).

A qualidade da alimentação influencia o metabolismo, a prevenção de doenças e a função reprodutiva feminina (Spichela et al., 2024). O consumo adequado de n-3, aliado a hábitos saudáveis, melhora parâmetros metabólicos e reduz riscos de SOP e diabetes tipo



2 (Santos; Cristovão; Menezes, 2023). Alterações hormonais femininas também modulam o metabolismo lipídico (Sampaio, 2002). Assim, o estado nutricional de mulheres em idade fértil é determinante para inflamação, estresse oxidativo e sensibilidade à insulina.

Contudo, ainda são escassos os estudos sobre os efeitos específicos de n-3, n-6 e n-9 no metabolismo feminino. Este estudo busca avaliar o impacto do consumo de óleos ricos nesses ácidos graxos sobre parâmetros metabólicos, inflamatórios e oxidativos, correlacionando-os com fatores fisiológicos, hormonais e de estilo de vida. A relevância está na possibilidade de preencher lacunas existentes e contribuir para a saúde feminina e reprodutiva.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo será observacional, transversal e analítico, com objetivo de avaliar a relação entre marcadores bioquímicos, estado nutricional e estilo de vida na saúde reprodutiva de mulheres em idade fértil, atendidas no laboratório-escola e na clínica de nutrição da Unicesumar, campus Curitiba. A população-alvo inclui mulheres em idade fértil, que aceitem participar mediante TCLE, incluindo gestantes e lactantes, com disponibilidade para exames. Serão excluídas mulheres abaixo de 18 anos, em menopausa, em uso de medicamentos que alterem marcadores bioquímicos, com cirurgias afetando a função reprodutiva, ou participação em outros estudos clínicos. Serão coletados dados de identificação e de estilo de vida. A avaliação antropométrica incluirá peso, estatura, IMC, circunferência da cintura, bioimpedância e dobras cutâneas.

Amostras sanguíneas serão coletadas em jejum e analisadas para hemograma, perfil lipídico, bioquímico, estresse oxidativo, lipidômica, perfil inflamatório, expressão proteica e expressão gênica. O perfil bioquímico inclui colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicerídeos e enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT) com valores de referência conforme Analisa®.

Os marcadores de estresse oxidativo compreendem proteínas totais (Bradford, 1976), superóxido (Pick & Mizel, 1981), peróxido de hidrogênio, tióis não proteicos e GSH (Sedlak & Lindsay, 1968), peroxidação lipídica (Jiang et al., 1991), proteínas carboniladas (Levine et al., 1994), metalotioneína (Viarengo et al., 1997) e colinesterase total (Ellmann et al., 1961). A atividade dos neutrófilos será avaliada por adesão celular (Rosen & Gordon, 1987), fagocitose com zimosan (Bonatto et al., 2004) e retenção lisossomal de vermelho neutro (Coles, Farley & Pipe, 1995). O perfil inflamatório inclui IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α (ThermoFischer®). A expressão proteica será avaliada por Western Blotting (PLA2, COX1, COX2, LOX, FATP e PPAR) e a expressão gênica por RT-qPCR em leucócitos (Bradford, 1976).

A análise estatística será conduzida no R (v.4.1.0), com testes de normalidade (Shapiro-Wilk) e homocedasticidade (Bartlett), ANOVA de uma via com Tukey, ANOVA para medidas repetidas, Análise de Procrustes e Índice de Similaridade. Variáveis significativas serão submetidas à PCA e integradas a um modelo de equações estruturais, o nível de significância será de 5%.

3 RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se identificar correlações entre desequilíbrios no perfil lipídico e bioquímico com impactos negativos sobre a saúde reprodutiva de mulheres em idade fértil. Valores elevados de colesterol total, LDL-c, triglicerídeos e enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT) podem estar associados a processos inflamatórios e oxidativos que comprometem a fertilidade, conforme já descrito em estudos que relacionam alterações metabólicas a doenças como obesidade e diabetes (Roccisano et al., 2019; Hall et al., 2019; Simopoulos, 2020, 2022b). Espera-se observar que mulheres com maior razão n-6:n-3 apresentem



elevação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), além de aumento da peroxidação lipídica e proteínas carboniladas, indicadores de estresse oxidativo. Esses achados podem reforçar a importância do equilíbrio lipídico para a função ovariana e para a manutenção da saúde gestacional (Calder, 2015; Church et al., 2010; Herrera; Desoye, 2016). Por outro lado, mulheres com maior consumo de ácidos graxos n-3 e estilo de vida saudável devem apresentar melhor perfil antioxidante (níveis adequados de GSH e tióis não proteicos), bem como expressão gênica e proteica favorável (PPAR, COX2, LOX), refletindo em maior sensibilidade à insulina e menor risco de distúrbios como a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e diabetes tipo 2 (Santos; Cristovão; Menezes, 2023; Spichela et al., 2024). Assim, é esperado que os resultados confirmem a relevância do estado nutricional e do equilíbrio lipídico no metabolismo feminino, contribuindo para a compreensão da relação entre dieta, marcadores bioquímicos e saúde reprodutiva (Crittenden; Schnorr, 2017; Simopoulos, 2011; Sampaio, 2002).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação proposta busca integrar aspectos bioquímicos, oxidativos, inflamatórios e nutricionais com o objetivo de aprofundar a compreensão acerca da influência da nutrição sobre a saúde metabólica e reprodutiva de mulheres em idade fértil. Sugere-se que o desequilíbrio na razão entre ácidos graxos n-6 e n-3, característico da dieta ocidental, relaciona-se ao aumento de processos inflamatórios, estresse oxidativo e alterações metabólicas prejudiciais à fertilidade. Por outro lado, a ingestão adequada de ácidos graxos n-3 pode favorecer o perfil antioxidante e modular a resposta imune (Simopoulos, 2020). Considera-se que a modulação lipídica é promissora para saúde e fertilidade (Calder, 2015).

REFERÊNCIAS

BONATTO, Sandro J.R. et al. Lifelong exposure to dietary fish oil alters macrophage responses in Walker 256 tumor-bearing rats. *Cellular Immunology*, [s. l.], v. 231, n. 1–2, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2004.12.001>

BRADFORD, M. M. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. *Analytical Biochemistry*, [s. l.], v. 72, p.248–254, 1976.

CALDER, Philip C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, [s. l.], v. 1851, n. 4, p. 469–484, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.010>

CHURCH, M W et al. Neurotoxicology and Teratology Excess omega-3 fatty acid consumption by mothers during pregnancy and lactation caused shorter life span and abnormal ABRs in old adult offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 171–181, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.09.006>

COLES, Jackie A; FARLEY, Sophia R; PIPE, Richard K. Alteration of the immune response of the common marine mussel *Mytilus edulis* resulting from exposure to cadmium. *Diseases of Aquatic Organisms*, [s. l.], v. 22, p. 59–65, 1995.



CRITTENDEN, Alyssa N.; SCHNORR, Stephanie L. Current views on hunter-gatherer nutrition and the evolution of the human diet. *American Journal of Physical Anthropology*, [s. l.], v. 162, n. November 2016, p. 84–109, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajpa.23148>

ELLMANN, G.L. et al. New and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, [s. l.], v. 7, p. 88–95, 1961.

HERRERA, Emilio; DESOYE, Gernot. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 109–127, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0025>

JIANG, Z-Y.; WOOLLARD, A.C.S.; WOLFF, S.P. Lipid hydroperoxides measurement by oxidation of Fe²⁺ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method. *Lipids*, [s. l.], v. 26, p. 853–856, 1991.

LEVINE, Rodney L. et al. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*, [s. l.], v. 233, n. C, 1994. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(94\)33040-9](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(94)33040-9)

PICK, Edgar; MIZEL, Diane. Rapid microassays for the measurement of superoxide and hydrogen peroxide production by macrophages in culture using an automatic enzyme immunoassay reader. *Journal of Immunological Methods*, [s. l.], v. 46, n. 2, 1981. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(81\)90138-1](https://doi.org/10.1016/0022-1759(81)90138-1)

PRATS-PUIG, Anna et al. DNA Methylation Reorganization of Skeletal Muscle-Specific Genes in Response to Gestational Obesity. *Frontiers in Physiology*, [s. l.], v. 11, n. July, p. 1–12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00938>

ROCCISANO, Dante et al. Dietary Fats and Oils: Some Evolutionary and Historical Perspectives Concerning Edible Lipids for Human Consumption. *Food and Nutrition Sciences*, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 689–702, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c9fo01353a>

ROSEN, Hugh; GORDON, Siamon. Monoclonal antibody to the murine type 3 complement receptor inhibits adhesion of myelomonocytic cells in vitro and inflammatory cell recruitment in vivo. *Journal of Experimental Medicine*, [s. l.], v. 166, n. 6, 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.1084/jem.166.6.1685>

SAMPAIO, H. A. C. de. Aspectos nutricionais relacionados ao ciclo menstrual. *Rev. Nutr, Campinas*, v. 15, n. 3, p. 309-317, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732002000300007>.

SANTOS, M. L. S. dos .; CRISTOVÃO, K. de C. .; MENEZES, I. B. C. de . Nutritional factors and fertility: a literature review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 1-9, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i6.42201>

SEDLAK, Jozef; LINDSAY, Raymond H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, [s. l.], v. 25, n. C, p.192–205, 1968. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90092-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4)



SIMOPOULOS, A P. Dietary Changes and Their Influence in the Development of Kidney Disease. *Kidney and Dialysis*, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 131–137, 2022b. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/KIDNEYDIAL2020015>. Acesso em: 9 abr. 2022.

SIMOPOULOS, A P. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: Evolutionary aspects of diet. *World Review of Nutrition and Dietetics*, [s. l.], v. 102, p. 10–21, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000327785>

SPICHELA, G. O. .; REGINATO, L. de P. .; SILVA, R. W. .; BELLO, S. R. de B. .; PAZELLO, C. T.; ZARPELLON, R. S. M. .; VENTURELLI, A. C. . Nutrition and woman reproductive health: An integrative review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 13, n. 12, p. 1-12, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i12.47864>.

VIARENGO, Aldo et al. A simple spectrophotometric method for metallothionein evaluation in marine organisms: An application to Mediterranean and Antarctic molluscs. *Marine Environmental Research*, [s. l.], v. 44, n. 1, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0141-1136\(96\)00103-1](https://doi.org/10.1016/S0141-1136(96)00103-1)