

ARTIGO ORIGINAL

# Alteração epigenética no gene BDNF, status social e de saúde como preditores da insegurança alimentar e nutricional em cafeicultores familiares

## *Epigenetic alteration of BDNF gene, social and health status as predictors of food and nutrition insecurity among familiar coffee farmers*

Wagner Miranda Barbosa<sup>a</sup>, Carlos César Jorden Almança<sup>b</sup>, Flavia Vitorino Fretias<sup>a</sup>, Catarine Conti<sup>b</sup>, Julia de Assis Pinheiro<sup>b</sup>, Alcemi Almeida de Barros<sup>a</sup>, Joaquim Gasparini dos Santos<sup>b</sup>, Aline Ribeiro Borçoi<sup>b</sup>, João Batista Pavesi Simão<sup>b</sup>, Luciane Daniele Cardoso<sup>a</sup>, Juliana Krüger Arpini<sup>b</sup>, Mayara Mota de Oliveira<sup>b</sup>, Juliana Dalbó<sup>b</sup>, Anderson Barros Archanjo<sup>b</sup>, Suzanny Oliveira Mendes<sup>b</sup>, Lucas de Lima Maia<sup>b</sup>, Iúri Louro<sup>b</sup>, Adriana Madeira Álvares-da-Silva<sup>b</sup>



<sup>a</sup>Departamento de Farmácia e Nutrição, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, Espírito Santo, Brasil

<sup>b</sup>Programa de Biotecnologia/RENORBIO, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brasil

**Autor correspondente**  
wagmiranda@gmail.com

Manuscrito recebido: maio 2021  
Manuscrito aceito: dezembro 2021  
Versão online: outubro 2022

### Resumo

**Introdução:** o Estado de Segurança Alimentar e Nutricional (SAN) é aquele que deve garantir o direito de acesso permanente à alimentação de qualidade e em quantidade suficiente sem prejudicar o acesso a outros direitos básicos. No Brasil, os estabelecimentos de agricultura familiar rural representam 84,4% do total de estabelecimentos agropecuários e contribuem com mais de 70% de todos os alimentos consumidos pelos brasileiros. Nesse contexto, destaca-se a produção da commodity café. No entanto, apesar de serem produtores de alimentos, não auferem bons rendimentos. A lenta atividade econômica pode levar à perda de salários e renda, doenças e insegurança alimentar (INSAN). Além disso, os efeitos moleculares da INSAN são pouco estudados, sobretudo epigenéticos.

**Objetivos:** o objetivo do presente estudo é analisar a associação entre a metilação do promotor do BDNF e a INSAN e a associação da INSAN com fatores sociodemográficos, de estilo de vida e epigenéticos, em cafeicultores da zona do Caparaó, no Espírito Santo, Sudeste do Brasil.

**Método:** o estudo foi realizado em 22 comunidades cafeieiras selecionadas aleatoriamente na Zona do Caparaó, área que produz café de reconhecida qualidade. Um total de 570 famílias de cafeicultores, entre 18 a 60 anos, foram incluídos no estudo e responderam a um questionário sobre características socioeconômicas, uso e posse da terra, hábitos de vida, saúde e condições de trabalho. A avaliação da INSAN foi realizada por meio da Escala Brasileira de Insegurança Alimentar. A metilação do éxon I do BDNF foi examinada por PCR específica para metilação. Índice de massa corporal e análises bioquímicas foram realizadas. Modelos de regressão logística foram utilizados para verificar os fatores associados à INSAN ( $p < 0,05$ ). Os dados foram analisados usando o software estatístico Stata® versão 14.

**Resultados:** a prevalência de INSAN encontrada foi de 23,68%. Na regressão logística multivariada, a ocorrência de INSAN foi associada a hipermetilação do éxon I do promotor do gene BDNF [ORa = 5,03 (95% (1,98, 12,82))] quando comparado ao gene não metilado. Além disso, a INSAN foi associada a carga de trabalho excessiva [ORa = 3,36 (1,23, 9,22)], posse de menos hectares de terra [ORa = 0,77 (0,67, 0,90)] e maior número de sintomas e/ou doenças da vida real [ORa = 1,12 (1,04, 1,20)].

**Conclusão:** o estudo mostrou uma alta prevalência de Insegurança Alimentar na região analisada. Esse fenômeno foi associado a fatores epigenéticos (metilação do gene BDNF), carga horária excessiva, pequena propriedade de terra e maior número de doenças/sintomas. A INSAN pode ser um estressor capaz de promover alterações epigenéticas no gene BDNF, importante gene regulador da cognição, crescimento e sobrevivência neuronal e envolvido com doenças psiquiátricas.

**Palavras-chave:** cafeicultores, insegurança alimentar e nutricional, BDNF, metilação DNA.

**Suggested citation:** Barbosa WM, Almança CCJ, Fretias FV, Conti C, Pinheiro JA, Barros AA, Santos JG, Borçoi AR, Simão JBP, Cardoso LD, Arpini JK, Oliveira MM, Dalbó J, Archanjo AB, Mendes SO, Maia LL, Louro I, Álvares-da-Silva AM. Epigenetic alteration of BDNF gene, social and health status as predictors of food and nutrition insecurity among familiar coffee farmers. *J Hum Growth Dev.* 2022; 32(3):227-236. DOI: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v32.13846>

## Síntese dos autores

### Por que este estudo foi feito?

Existem poucos dados sobre alterações moleculares decorrentes da insegurança alimentar e nutricional, sobretudo efeitos epigenéticos.

### O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Aumento da metilação do gene BDNF foi associado a Insegurança alimentar, além do menor tamanho de propriedade, tipo de trabalho e condição de saúde.

### O que essas descobertas significam?

A insegurança alimentar pode ser um estressor psicossocial suficiente para provocar alterações epigenéticas no gene BDNF, responsável pela regulação de funções cognitivas, de sobrevivência neuronal e envolvido com a gênese de doenças psiquiátricas.

## INTRODUÇÃO

De acordo com as estimativas mais recentes da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) (2019), 26,4% da população mundial, cerca de 2 bilhões de pessoas, apresentam insegurança alimentar e nutricional (INSAN). Junto com a desnutrição, a prevalência da INSAN constitui o principal indicador para o monitoramento da erradicação da fome no mundo. A insegurança alimentar fornece uma perspectiva alimentar global relevante para todos os países do mundo: uma perspectiva que vai além da fome em direção ao objetivo de garantir o acesso a alimentos nutritivos e suficiente para todos<sup>1</sup>.

As pessoas em insegurança alimentar estão expostas à incerteza quanto à capacidade de obter alimentos e são obrigadas a reduzir, algumas vezes durante o ano, a qualidade e/ou quantidade dos alimentos que consomem por falta de dinheiro ou outros recursos. Assim, o rompimento dos padrões normais de alimentação pode ter consequências negativas para a nutrição, saúde e bem-estar<sup>2</sup>.

Há uma crescente conscientização e reconhecimento científico na comunidade de saúde de que os resultados e as disparidades na saúde são mais frequentemente motivadas por determinantes sociais de saúde do que por assistência médica<sup>3</sup>. A baixa renda e a insegurança alimentar são determinantes sociais da saúde e estão associados a alguns dos problemas de saúde mais graves e onerosos do país. Os determinantes sociais da saúde incluem condição social, econômica, física ou relacionadas a outras condições em que a pessoa vive, trabalha, estuda e se diverte que influenciam sua saúde<sup>4</sup>.

Nos últimos anos, os geneticistas reconheceram que a herança de traços característicos era possível por meio de mecanismos independentes do genótipo. Mudanças fenotípicas em que a sequência do DNA não é alterada, mas a expressão do gene é alterada ligada ou desligada, por assim dizer são chamadas de mudanças epigenéticas. O estudo desses fenômenos é chamado de epigenômica. A epigenética nutricional está documentado como nutrição, um dos fatores ambientais primários que estão em contínua interação com os indivíduos e que podem influenciar mudanças epigenéticas com resultantes consequências para o desenvolvimento da saúde<sup>5</sup>.

Desde 2006, as discussões sobre a Insegurança Alimentar e Nutricional (INSAN) no Brasil envolvem esforços para ampliar o acesso a alimentos em quantidade e qualidade adequadas, sem comprometer o acesso a outras necessidades essenciais, por meio de práticas alimentares

que promovam a saúde, respeitando a diversidade cultural e sendo ambientalmente, culturalmente, economicamente e socialmente sustentável<sup>6</sup>.

De acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios<sup>7</sup>, a prevalência de INSAN no Brasil caiu de 39,8% em 2004 para 25,8% em 2013. No ES, a INSAN foi reduzida de 32,2% em 2004 para 12,2% em 2013, uma redução bastante significativa. Em 2014 o Brasil foi excluído do mapa da fome pela Food and Agricultural Organization (FAO)/United Nations (UN). A situação se agravou em 74% após os dois primeiros anos de pandemia COVID-19, em que aproximadamente 33 milhões de pessoas se encontraram em estado de INSAN grave (fome). Tal contexto evidencia fragilidade em políticas públicas sociais, que se desarticularam antes do início da pandemia, como a extinção do Conselho Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (CONSEA)<sup>8</sup>.

Há algumas evidências de que a principal causa da deficiência de SAN entre os agricultores familiares em comunidades rurais remotas está mais relacionada à escassez de alimentos do que desigualdade de propriedade da terra<sup>9</sup> e/ou às restrições econômicas<sup>10</sup>. O Brasil é uma grande potência agrícola, com 15,6% da população vivendo em áreas rurais<sup>7</sup>. Embora sua área seja de apenas 0,5% do território nacional, o estado do Espírito Santo (ES) ocupa o segundo lugar entre os estados produtores de café do país e o primeiro na produção de *Coffea canephora*<sup>10</sup>.

O fenômeno da transição epidemiológica, iniciado durante o século passado, levou a uma maior incidência de doenças crônicas, em detrimento das doenças infecciosas, o que exigiu uma mudança nos esforços de saúde pública<sup>10</sup>. Os altos níveis de estresse associados aos déficits nutricionais têm tido efeitos importantes sobre o estado de saúde. Além do potencial para doença, há efeito da insegurança alimentar na saúde mental. A insegurança alimentar está relacionada a problemas de uso de drogas na adolescência<sup>11</sup> e ideação suicida na idade adulta<sup>12</sup>. A INSAN está relacionada à vulnerabilidade social, pois resulta de uma combinação de fatores que podem levar à deterioração do bem-estar das pessoas, famílias e comunidades<sup>13</sup>.

Muitos desfechos relacionados à saúde têm sido atribuídos a influências ambientais, como fatores socioeconômicos que causam alterações epigenéticas e podem influenciar em alterações na expressão gênica e aumento no risco de doenças<sup>14</sup>. Além disso, as evidências mostram que o estresse afeta negativamente a saúde ao longo da vida<sup>6</sup> e que os fatores ambientais podem ter

impactos multigeracionais. A abordagem dos determinantes sociais da saúde é importante não apenas para melhorar a saúde geral, mas também para reduzir as disparidades de saúde que muitas vezes estão enraizadas em desvantagens sociais e econômicas<sup>15</sup>.

O conhecimento sobre os mecanismos pelos quais a nutrição afeta a expressão gênica é recente<sup>16</sup>, embora, em 1939, C.H. Waddington tenha descrito sobre as interações entre os genes e seus produtos em certos fenótipos. Posteriormente, estudos epigenéticos comprovaram a existência de padrões hereditários de expressão gênica que não são decorrentes de alterações na sequência do DNA<sup>17</sup>.

A metilação do DNA tem recebido atenção especial como mediador epigenético e moderador de exposições ambientais sobre desfechos relacionados à saúde<sup>14,18</sup>, e consiste na adição de um grupo metil em citosinas precedidas de guaninas (CpG). A metilação de um promotor gênico geralmente está associada ao silenciamento transcricional ou redução de sua expressão<sup>19</sup>.

Na função cerebral, mecanismos epigenéticos estão envolvidos com cognição, inteligência, transtornos alimentares, autismo, depressão, esquizofrenia e doença de Alzheimer<sup>17,19,20</sup>.

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é uma proteína que promove o crescimento e sobrevivência neuronal, portanto, primordial para a manutenção das funções cerebrais como a cognição. A diminuição em seus níveis pode ser devido a fatores externos (por exemplo, agentes tóxicos, falta de nutrientes) ou internos (por exemplo, estresse) e pode estar envolvida com a patogênese e resposta ao tratamento nas diversas condições neuropsiquiátricas. Vários estudos associaram a diminuição dos níveis de BDNF no cérebro e no sangue periférico com o aumento da metilação do promotor do gene BDNF<sup>21-23</sup>.

Considerando o papel do BDNF no sistema nervoso central (SNC), especialmente na neurotransmissão e patogênese de condições neuropsiquiátricas e considerando a influência do estresse nos níveis de BDNF, pode-se hipotetizar que o estresse provocado pela insegurança alimentar e nutricional pode levar a alterações epigenéticas no gene BDNF. Entretanto, existem poucos estudos avaliaram a relação entre alterações epigenéticas e INSAN<sup>14</sup>, e não existem estudos que abordaram a relação entre alterações epigenéticas no gene BDNF e INSAN.

Assim, o presente estudo objetivou analisar a associação entre a metilação do promotor do gene BDNF e a INSAN e a associação da INSAN com fatores sociodemográficos, de estilo de vida e epigenéticos, em cafeicultores da zona do Caparaó, no Espírito Santo, Sudeste do Brasil.

Este estudo permite evidenciar possíveis efeitos da insegurança alimentar e nutricional e pode auxiliar a guiar políticas públicas a favor da redução de distúrbios comportamentais e doenças crônicas<sup>24</sup>, assim como encorajar o desenvolvimento de sistemas sustentáveis de produção agrícola que favorece segurança alimentar a populações rurais<sup>8</sup>.

## MÉTODO

### Coleta de dados

Os dados foram coletados como parte da avaliação em saúde de um projeto do Sistema Único de Saúde Brasileiro, estudando pequenos cafeicultores do Estado do Espírito Santo, localizado na região Sudeste do Brasil, durante os meses de janeiro a dezembro de 2015.

Uma pesquisa transversal foi usada para fornecer informações sobre a relação entre propriedade do agricultor, epigenética, saúde e bem-estar. As informações foram coletadas por meio de entrevista pessoal com cafeicultores, com idade entre 18 a 60 anos, residentes na zona rural de 11 municípios (Alegre, Divino São Lourenço, Dores do Rio Preto, Guaçuí, Ibatiba, Ibitirama, Irupi, Iúna, Jerônimo Monteiro, Muniz Freire, e São José do Calçado) localizados na zona do Caparaó, Sudeste do Brasil (entre as latitudes de 20°12'23 "S a 20°46'50" S e longitude de 41°07'44 "O a 42°05'14" O).

Os pequenos agricultores de cada município foram selecionados aleatoriamente e os indivíduos que se voluntariaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foi entrevistado apenas um indivíduo com idade entre 18 e 60 anos por domicílio. O critério de inclusão foi: ser agricultor familiar. Foram excluídos da análise os indivíduos que apresentaram dados incompletos sobre a Insegurança Alimentar e Nutricional (INSAN).

Famílias com renda per capita inferior a US\$ 5 (cinco dólares americanos) por dia foram consideradas de baixa renda<sup>25</sup>. O estado de sobrepeso e obesidade foram classificados de acordo com o índice de massa corporal (IMC)<sup>26</sup>.

### Cálculo do tamanho amostral

As estimativas do tamanho da amostra foram calculadas utilizando informações anteriores sobre essa região em particular, que possui um total de 68.221 trabalhadores rurais, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística<sup>7</sup>. Para o cálculo da amostra aleatória simples, os municípios envolvidos foram incluídos com peso igual. Na ausência de estudos específicos em um município, utilizou-se uma prevalência de 50% da INSAN. O tamanho estimado da amostra necessária foi calculado assumindo um erro amostral de 5% e um intervalo de confiança de 95%. Por fim, 10% de perdas foram adicionados e o tamanho amostral calculado foi de 423 agricultores familiares<sup>27</sup>.

### Avaliação da Insegurança Alimentar e Nutricional

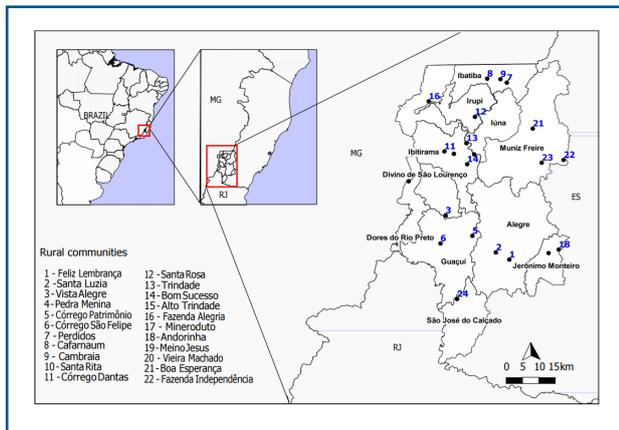
A partir de 2017, a prevalência de insegurança alimentar grave com base na Escala de Experiência de Insegurança Alimentar (FIES) também foi incluída no relatório como outro indicador complementar de fome usando uma abordagem diferente<sup>1</sup>. No presente estudo, a INSAN foi avaliada pela aplicação da Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (BFIS)<sup>28</sup>, instrumento validado composto por 14 questões, destinado a famílias de um mesmo domicílio com e sem membros menores de 18



utilizada para identificar os fatores associados à INSAN. Em seguida, por meio de modelagem método backward, foi realizada regressão logística multivariada para investigar a relação entre INSAN e fatores associados identificados. Em cada etapa, a variável de menor valor F foi removida. O ajuste final do modelo foi realizado utilizando O ajuste final do modelo foi feito usando o modelo de teste de qualidade de ajuste. A significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A INSAN prevaleceu em 23,68% das 570 entrevistas realizadas em 22 comunidades rurais de 11 municípios que compõem a região de estudo (Fig. 1). Os entrevistados tinham em média 42,38 (DP ± 12,59) anos de idade. A metilação do éxon I do promotor do gene BDNF esteve presente em 39,10% das análises.



**Figura 1:** Mapa das comunidades da zona do Caparaó, no Espírito Santo, Sudeste do Brasil.

**Tabela 2:** Regressão logística multivariada usando modelagem backward em agricultores familiares

Característica	Odds Ratio Ajustado (95% IC)	valor p
<b>Metilação BDNF</b>		
Negativa	1	
Positiva	5.03 (1.98–12.83)	0.001
<b>Tamanho propriedade em hectare</b>		
Variável contínua	0.77 (0.67–0.90)	0.001
<b>Trabalho extra fora da propriedade</b>		
Negativa	1	
Positiva	3.36 (1.23 – 9.22)	0.018
<b>Número de sintomas e/ou doenças relatados</b>		
Variável contínua	1.12 (1.04– 1.20)	0.003

## DISCUSSÃO

A variação dos preços das commodities de café afeta consideravelmente a renda dos agricultores familiares. Há impactos diretos emanados, uma vez que a mudança nos preços das commodities afeta os termos de troca, os ajustes da taxa de câmbio e o balanço dos pagamentos; e efeitos indiretos secundários desses impactos macroeconômicos sobre os preços domésticos, incluindo alimentos; desemprego, redução das remunerações e perda de renda; e serviços sociais e de saúde<sup>1</sup>.

Foi encontrado 23.68% de INSAN nos cafeicultores

Foi possível associar alterações sociodemográficas e epigenéticas com a INSAN dos agricultores. Houve associação positiva ( $p < 0,05$ ) com a INSAN as seguintes variáveis: sexo, escolaridade, número de filhos vivos, número de filhos menores de idade, número de moradores por domicílio, renda per capita, classe social, preço dos alimentos, tamanho do imóvel, situação legal do imóvel, consumo de álcool, uso de pesticida tiامتoxam, uso crônico de medicamentos, número de sintomas e/ou doenças relatados, dor nas costas, estado geral de saúde autorreferido, índice de massa corporal, circunferência abdominal e metilação do BDNF. Outras variáveis listadas foram escolhidas ( $p < 0,200$ ) para inserção na análise multivariada.

Para maiores detalhes, o leitor poderá acessar o material suplementar (Tabela S1 a S5) que mostra os resultados da regressão logística univariada e a caracterização geral dos dados (S1- demográfico, S2- socioeconômico, S3- saúde, S4- atividades S5 - testes bioquímicos sanguíneos).

## Análise de regressão logística multivariada das variáveis de INSAN

A análise multivariada mostrou que a INSAN está associada positivamente a metilação do gene BDNF, o qual indivíduos que apresentam metilação no gene BDNF são 5 vezes mais prováveis de apresentarem INSAN na amostra do estudo, em relação àqueles que não possuem metilação no mesmo gene. Além disso, indivíduos com trabalho extra fora da propriedade, indivíduos que apresentam maior número de sintomas ou doenças relatadas e indivíduos com menor tamanho da propriedade também está associado positivamente a INSAN.

regionais pesquisados, similar a alta prevalência (26.4%) de INSAN relatada no mundo<sup>1</sup>. Ao considerar apenas as populações rurais, essa região apresentou uma taxa de INSAN 1,28 vezes maior do que a região sudeste do Brasil (18,6%) e 3,17 vezes maior do que o estado do ES (7,5%)<sup>31</sup>.

A análise multivariada demonstrou que a INSAN aumenta em 5 vezes o risco de metilação do gene BDNF. Este é o primeiro estudo desse tipo a investigar a INSAN em agricultores familiares, associando mecanismos epigenéticos e socioambientais entre seus determinantes.

A contribuição dos fatores ambientais na

metilação do DNA tem chamado atenção recentemente, principalmente fatores relacionados ao estresse<sup>32</sup>. Nossos resultados reforçam esses achados, mostrando uma associação da INSAN com a metilação patológica do promotor do éxon I do BDNF, que tem sido associada a distúrbios comportamentais como depressão e bulimia nervosa<sup>33</sup>.

Além disso, o menor tamanho da terra, o trabalho fora da propriedade e maior relato de sintomas/doenças, associam-se positivamente a INSAN.

### INSAN e número de sintomas e/ou doenças relatadas

Para países altamente dependentes de commodities, reduções nas receitas fiscais ou a queda dos preços das commodities pode ameaçar a continuidade dos programas sociais, redes de segurança e outros componentes dos planos de desenvolvimento econômico e social. Os cortes nos gastos do setor social e de saúde podem ter impactos negativos na segurança alimentar e nutricional<sup>1</sup>.

As pessoas que relataram o maior número de sintomas e/ou doenças tiveram pontuações mais altas de INSAN, Odds Ratio Ajustada (ORa) 1,12 (95% CI 1,04 a 1,20). Cada sintoma e/ou doença relatada aumentou em 12% a chance de co-ocorrência de INSAN.

Despesas com saúde como porcentagem da despesa total do governo em países com alta dependência de mercadorias durante o período de 2008-2015 contraiu 1,3% para países de baixa renda<sup>1</sup>. Esse fato contribui para o entendimento do impacto dos cuidados de saúde precários para os agricultores familiares.

Na região estudada, 17,11% dos produtores relataram depressão e 47,99% autoavaliaram o estado de saúde como muito ruim, ruim ou regular. As queixas mais frequentes foram dores musculares (64,73%), dor de cabeça (62,08%), dores nas costas (58,14%), cãibras musculares (55,03%), irritação nos olhos (52,38%), dores nas articulações (50,44%), sobrepeso/obesidade (49,18%), tontura e vertigem (48,22%), dor abdominal (44,27%), tosse (42,68%) e visão turva (38,62%). Práticas insustentáveis enquanto trabalham na agricultura contribuem para a INSAN<sup>34</sup>.

### Metilação do promotor do éxon I de BDNF e INSAN

A desaceleração da atividade econômica como resultado da queda dos preços das commodities pode levar ao desemprego, à perda de salários e, conseqüentemente, à perda de renda. Tudo isso tem um impacto negativo na segurança alimentar e nutricional, com implicações potencialmente ao longo da vida e intergeracionais para a saúde e desenvolvimento<sup>1</sup>.

Os principais problemas de saúde das pessoas que vivem em vulnerabilidade social incluem o aumento da exposição a fatores de risco ambientais, estado nutricional precário e dificuldade de acesso a alimentos, a serviços de saúde e medicamentos, bem como outros problemas econômicos, psicossociais, culturais ou de saúde. Todos estes fatores que atuam como agentes estressores, afetando o bem-estar<sup>35</sup>.

A insegurança alimentar e nutricional com ou sem

fome é um intenso estressor relacionado a preocupação pela escassez alimentar e medo da fome. Está relacionada com descontrole, estigma social, instabilidade familiar, fragilidade e insegurança. Portanto, o estresse psicossocial provocado pela INSAN pode desencadear a ativação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Hipófise (HPA) envolvida com a resposta ao estresse<sup>14</sup>.

O estresse a longo prazo pode levar a desregulação do eixo HPA levando a alterações na responsividade ao estresse, e pode afetar a saúde cerebral por meio de alterações epigenéticas<sup>19</sup>. O estresse psicossocial pode aumentar a vulnerabilidade à depressão e estar relacionada a aumento da adiposidade central, contribuindo para o aumento da morbidade<sup>14,35</sup>.

Nosso estudo mostrou que a metilação do gene BDNF também está associada com INSAN (ORa5,03, IC 95% 1,97 a 12,82). Além do efeito estressor da INSAN que age por meio de alterações epigenéticas, pode existir os efeitos de alterações na nutrição. Os efeitos da nutrição na função cerebral são principalmente mediados por alterações na expressão gênica. Essas alterações têm características diversas, como dinâmicas e de curto prazo, estáveis e de longo prazo, e algumas já são consideradas hereditárias<sup>36,37</sup>.

Borçoi *et al.*, 2021 encontrou em população adulta associação positiva entre INSAN e a hipermetilação do gene NR3C1, responsável pela expressão do receptor de glicocorticoide e regulação do eixo HPA com ação moduladora na responsividade ao estresse. Além disso, os autores reportaram ação mediadora da metilação do gene NR3C1 entre INSAN e a depressão nesses indivíduos. Dessa forma, os autores sugeriram que a ação estressora do estado de INSAN pode levar a metilação do gene NR3C1 regulador da responsividade ao estresse e levar ao desenvolvimento da depressão<sup>14</sup>.

Em modelos animais expostos ao Bisfenol A, a metilação do BDNF no sangue pode ser usada como um preditor da metilação de BDNF cerebral e expressão gênica, bem como a vulnerabilidade comportamental induzida pela exposição ambiental precoce<sup>35</sup>, sugerindo a metilação do BDNF no sangue como um novo biomarcador potencial para detecção precoce de doenças psiquiátricas.

Exercícios extenuantes estão relacionados ao aumento de espécies reativas de oxigênio, redução da expressão do BDNF, bem como diminuição da plasticidade sináptica e cognição<sup>39</sup>. A depressão também aumenta a metilação do éxon I do BDNF, e foi encontrada em 17% dos agricultores, sendo uma possível causa de disfunção epigenética, redução da neurogênese e danos na plasticidade neuronal<sup>32,40</sup>. Essas alterações podem persistir até a idade adulta nos tecidos hipocampusais<sup>41</sup>.

### INSAN e trabalho extra fora de sua própria propriedade

Notou-se que os trabalhadores, mesmo com trabalho adicional fora de sua propriedade, apresentaram maior probabilidade de apresentarem INSAN (ORa 3.36 95% IC: 1.23 - 9.21). Trabalhar na propriedade alheia é esporádico e não cria vínculo empregatício. Os dados aqui apresentados mostram deficiência de SAN, mesmo quando a ajuda financeira governamental foi obtida pelo

agricultor ou quando ele estava associado a Sindicatos ou Cooperativas.

A falta de SAN é um marcador de desigualdade socioeconômica e está associada à pobreza e ao desequilíbrio social. Portanto, estimativas de pobreza e desigualdade social podem ser utilizadas de forma complementar para a previsão da INSAN<sup>42,43</sup>.

Apesar de ser mais frequente em países pobres, a falta de SAN também aparece em 5 a 10% dos domicílios em países desenvolvidos. Entre 2007 e 2008, as prevalências na França, Estados Unidos da América e Canadá foram de 12,2, 14,5 e 7,7%, respectivamente<sup>2</sup>. Em 2013-14, o Trussell Trust, uma rede europeia de bancos alimentares, forneceu ajuda alimentar de emergência a mais de 900.000 adultos e crianças. Organizações gregas, espanholas e francesas também relataram um aumento no número de pessoas que procuram apoio alimentar de emergência<sup>44</sup>.

Neste estudo, 74,14% dos agricultores relataram renda per capita por dia inferior a US\$ 5,00 e foram classificados como baixa renda<sup>25</sup>. Enquanto nossos dados foram coletados na região Sudeste e mais rica do país, o nordeste é onde está localizada a maior parte da pobreza rural no Brasil (53%)<sup>7</sup>.

Nossos resultados corroboram os dados obtidos do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), que tem a renda como indicador do INSAN. O Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento informou que o IDHM para a região estudada foi de 0,665, classificado assim como “médio desenvolvimento humano”, comparado a um valor de 0,740 (alto desenvolvimento humano) encontrado para o estado do ES como um todo<sup>45</sup>.

Embora preocupantes, dados do governo brasileiro mostram que, nos últimos anos, o desempenho da população melhorou. No geral, a taxa de pobreza extrema rural caiu de 21,8% em 2002 para 7,6% em 2014 (redução de 65,2%), e a pobreza reduzida de 49% em 2002 para 20,2% em 2014 (redução de 58,7%)<sup>8</sup>.

Além da baixa renda, a instabilidade dos preços do mercado de produção também é uma questão importante. Os agricultores familiares enfrentam desvantagens relativas, incluindo a concorrência com bens importados e subsídios governamentais aos grandes produtores, que mantêm acesso privilegiado a serviços e canais de comercialização<sup>46</sup>.

Agricultores que fizeram trabalho extra fora de suas próprias propriedades tiveram 336% mais chance de ter INSAN (ORa = 3.36). Níveis mais baixos de educação também contribuíram para isso<sup>47</sup>. As intervenções de segurança alimentar no cenário devem focar mais em gênero, educação e serviços financeiros<sup>48</sup>. Esses resultados corroboram outros achados<sup>48,49</sup> que associam o baixo nível socioeconômico dos domicílios rurais com maior ingestão de alimentos mais baratos e de menor valor nutricional.

### INSAN e tamanho da propriedade

A maioria das propriedades rurais do estudo não era grande o suficiente para garantir a subsistência e o progresso socioeconômico (Lei 4.504/64)<sup>50</sup>. Isso representa um fracasso dos Direitos Humanos à Alimentação Adequada (DHAA)<sup>51</sup>, principalmente devido à concentração da

propriedade da terra no Brasil<sup>49,52</sup>.

Considerando que o menor tamanho de terra que se qualifica como agricultura familiar é de 21,6 hectares<sup>52,53</sup>, mais de 90% dos agricultores apresentavam déficit de área de propriedade. De acordo com nossos dados, um aumento no tamanho da propriedade de 1 hectare correlacionou-se com uma diminuição de 23% (ORa = 0.77) na INSAN.

Portanto, mesmo após o progresso social alcançado no Brasil nos últimos 15 anos, há grandes discrepâncias entre as classes sociais no campo, como encontrado neste estudo. Em geral, para promover a agricultura familiar e a redução da pobreza/desigualdade no meio rural, é necessária maior diversificação na produção de alimentos, fortalecimento da oferta de alimentos em localidades remotas e promoção das economias locais.

Pelas razões expostas, a reforma agrária pode ser auxiliar para alcançar a SAN nas áreas rurais, gerando emprego e aumentando o acesso a alimentos nutritivos<sup>13</sup>. Além disso, a compreensão dos mecanismos subjacentes que ligam a nutrição, a expressão gênica e a função cerebral, permitirá uma melhor nutrição do organismo e saúde do cérebro.

Este estudo possui algumas limitações. Um desenho transversal do estudo não nos permite inferir causalidade, apenas demonstração de forte associação da variável com o aumento da prevalência. Um estudo qualitativo da metilação do DNA possui qualidade, mas determinações da metilação do DNA com estudos com pirosequenciamento após conversão por bissulfato têm sido considerado padrão ouro e são capazes de detectar quantitativamente o perfil de metilação da amostra.

Este estudo contribui significativamente para o nosso conhecimento atual de biomarcadores epigenéticos e demonstra o uso potencial da metilação do gene BDNF para prever a vulnerabilidade comportamental induzida por adversidades da vida, como a INSAN. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a abordar INSAN e relacionar a alterações epigenéticas no gene BDNF, gene de fundamental importância para saúde cognitiva e bem-estar da saúde mental.

Além disso, essa pesquisa pode contribuir para orientar políticas públicas para a redução de distúrbios comportamentais e doenças crônicas<sup>24</sup>, bem como estimular o desenvolvimento de sistemas de produção de alimentos mais sustentáveis que garantam a segurança nutricional das populações rurais<sup>8</sup>.

### CONCLUSÃO

A INSAN é um grande problema para os trabalhadores rurais. Uma prevalência de 23,68% de INSAN entre as famílias agricultoras foi observada em nosso estudo. O perfil socioeconômico foi marcado por baixos níveis de escolaridade e baixa renda per capita. A metilação do BDNF, possuir pequenas propriedades, grande número de sintomas/doenças e a necessidade de trabalhar em propriedade alheia foi associada positivamente a INSAN. Ações governamentais para promover práticas de trabalho sustentáveis são necessárias para melhorar a segurança alimentar e a saúde dos pequenos cafeicultores familiares.

### **Aprovação Ética e consentimento para participar**

A aprovação ética foi obtida do Comitê de Ética em Pesquisa em Saúde com Seres Humanos da Universidade Federal do Espírito Santo sob o número 662550. A participação no estudo foi voluntária. O formulário de consentimento foi anexado a cada questionário e entrevista antes de cada participante do estudo dar seu consentimento.

### **Disponibilidade de dados e materiais**

Os dados que suportam as conclusões deste artigo estão incluídos no artigo (e seu arquivo adicional).

### **Conflito de interesse**

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

### **Financiamento**

Foi coberto pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES), em conjunto com o Ministério da Saúde do Brasil. Os recursos foram aplicados nos custos de deslocamento, coleta e análise das amostras, bem como na compra de insumos laboratoriais (reagentes e equipamentos).

## **REFERÊNCIAS**

1. FAO I, UNICEF, WFP and WHO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2019. Safeguarding against economic slowdowns and downturns. Rome2019. 239 p.
2. Bocquier A, Vieux F, Lioret S, Dubuisson C, Caillavet F, Darmon N. Socio-economic characteristics, living conditions and diet quality are associated with food insecurity in France. *Public Health Nutr.* 2015;18(16):2952-61.
3. Hinton SAE. Beyond Health Care: The Role of Social Determinants in Promoting Health and Health Equity May 2018:13.
4. People H. Social Determinants of Health. 2020.
5. Josep C Jiménez-Chillarón 1 RD, Débora Martínez, Thais Pentinat, Marta Ramón-Krauel, Sílvia Ribó, Torsten Plösch. The Role of Nutrition on Epigenetic Modifications and Their Implications on Health. *Biochimie.* 2012 nov;94(11):2242-63.
6. Brasil. Law No. 11,346 Creates the National System of Food and Nutritional Security - SISAN with a view to ensuring the human right to adequate food and takes other measures. *Diário Oficial da União* 2006; 18 set. 2006.
7. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Fornecido em meio eletrônico:[www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/] Acessado em. 2010;20(03):2012.
8. Mattei, L. Pobreza e fome no Brasil e em Santa Catarina no contexto da pandemia da Covid-19- Editorial. *Revista NECAT.* 2022; 11(21).
9. Bojanic AJ, França CG, Marques VPMA, Del Grossi ME. Superação da fome e da pobreza rural: iniciativas brasileiras. 2016.
10. Borges LRdOVAJ. Balanço Social 2014 Instituto Capixaba de Pesquisa, Assistência Técnica e Extensão Rural. 2014:38.
11. Melchior M, Caspi A, Howard LM, Ambler AP, Bolton H, Mountain N, et al. Mental health context of food insecurity: a representative cohort of families with young children. *Pediatrics.* 2009;124(4):e564-72.
12. Davison KM, Marshall-Fabien GL, Tecson A. Association of moderate and severe food insecurity with suicidal ideation in adults: national survey data from three Canadian provinces. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2015;50(6):963-72.
13. Valente FLS. Direito humano à alimentação: desafios e conquistas. *Direito humano à alimentação: desafios e conquistas: Cortez;* 2002.
14. Kim DH. The interactive effect of methyl-group diet and polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase on the risk of colorectal cancer. *Mutat Res.* 2007;622(1-2):14-8.
15. Raj Chetty NH, Patrick Kline, Emmanuel Saez. Where is the land of Opportunity? The Geography of Intergenerational Mobility in the United States. *The Quarterly Journal of Economics.* 2014;129(4):1553–623.

### **Contribuições dos autores**

WMB, AMAS, IL, JBPS, LDC e CCJA - Conceituação, Análise Formal, Aquisição de Financiamento, Investigação, Metodologia, Redação – Revisão e Edição, Supervisão, Administração de Projetos E Redação – Revisão e Edição. FVF, AAB, CCJA, JKA, JGS, ARB, JAP, ABA, SOM, LLM, JB e MMO: Análise formal, investigação e recursos. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

### **Agradecimentos**

Queremos agradecer a todos os participantes do estudo e bolsistas e estudantes voluntários. Em especial aos colegas: Camila David, Leticia Paramnhani Romão, Alcemi de Almeida Barros, Diego Lacerda, Débora Lumena, Jaqueline Moreira Curtis Peixoto, Erika Silva, Leonardo de Oliveira Trivilin, Flavia Moraes Motta e Gabriela Tonini Peterle.

16. Dauncey M. Recent advances in nutrition, genes and brain health. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012;71(04):581-91.
17. Esteller M. DNA methylation and cancer therapy: new developments and expectations. *Curr Opin Oncol*. 2005;17(1):55-60.
18. Hou L, Zhang X, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):79-105.
19. Borçoi AR, Mendes SO, Gasparini Dos Santos J, Mota de Oliveira M, Moreno IAA, Freitas FV, Pinheiro JA, Arpini JK, Cunha ER, Archanjo AB, Evangelista Monteiro de Assis AL, Sorroche BP, Rebolho Batista Arantes LM, Borloti E, Álvares-da-Silva AM. Risk factors for depression in adults: NR3C1 DNA methylation and lifestyle association. *J Psychiatr Res*. 2020 Feb;121:24-30. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.10.011. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31731185..
20. Bockmühl Y, Patchev AV, Madejska A, Hoffmann A, Sousa JC, Sousa N, et al. Methylation at the CpG island shore region upregulates Nr3c1 promoter activity after early-life stress. *Epigenetics*. 2015;10(3):247-57.
21. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(8):1169-80.
22. D'Addario C, Dell'Osso B, Galimberti D, Palazzo MC, Benatti B, Di Francesco A, et al. Epigenetic modulation of BDNF gene in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;73(2):e6-7.
23. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. 2007;10(9):1089-93.
24. Pryor L, Lioret S, van der Waerden J, Fombonne É, Falissard B, Melchior M. Food insecurity and mental health problems among a community sample of young adults. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(8):1073-81.
25. Neri MC. A nova classe média. Rio de Janeiro: FGV/Ibre, CPS. 2008:16.
26. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117-28.
27. Triola MF. introdução á estatística: LTC; 2008.
28. Marin-Leon AMS-CL. A segurança alimentar no Brasil: proposição e usos da escala brasileira de medida da insegurança alimentar (EBIA) de 2003 a 2009 *Segurança Alimentar E Nutricional*. 2009;16(2):1-19.
29. Salazar LA, Hirata MH, Cavalli SA, Machado MO, Hirata RD. Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing. *Clin Chem*. 1998;44(8 Pt 1):1748-50.
30. D'Addario C, Dell'Osso B, Palazzo MC, Benatti B, Lietti L, Cattaneo E, et al. Selective DNA methylation of BDNF promoter in bipolar disorder: differences among patients with BDI and BDII. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(7):1647-55.
31. Pereira ARVARFdRMdFPdOSM. Segurança Alimentar Espírito Santo, a partir da Pnad 2013. Instituto Jones dos Santos Neves - RESENHAS ESTRUTURAIIS. 2015:1-6.
32. Koenen KC, Uddin M, Chang SC, Aiello AE, Wildman DE, Goldmann E, et al. SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2011;28(8):639-47.
33. Thaler L, Gauvin L, Joober R, Groleau P, de Guzman R, Ambalavanan A, et al. Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;54:43-9.
34. Wilde PE, Peterman JN. Individual weight change is associated with household food security status. *J Nutr*. 2006;136(5):1395-400.
35. Freitas FV, Barbosa WM, Silva LAA, Garozi MJO, Pinheiro JA, Borçoi AR, Conti CL, Arpini JK, de Paula H, de Oliveira MM, Archanjo AB, de Freitas ÉAS, de Oliveira DR, Borloti EB, Louro ID, Alvares-da-Silva AM. Psychosocial stress and central adiposity: A Brazilian study with a representative sample of the public health system users. *PLoS One*. 2018 Jul 31;13(7):e0197699. doi: 10.1371/journal.pone.0197699. PMID: 30063700; PMCID: PMC6067710.
36. Dauncey MJ. New insights into nutrition and cognitive neuroscience. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):408-15.
37. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the BDNF Gene. *Biological Psychiatry*. 2009;65(9):760-9.

38. Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(22):6807-13.
39. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist*. 2012;18(1):82-97.
40. Vaiserman A. Epidemiologic evidence for association between adverse environmental exposures in early life and epigenetic variation: a potential link to disease susceptibility? *Clin Epigenetics*. 2015;7:96.
41. Nemoda Z, Massart R, Suderman M, Hallett M, Li T, Cote M, et al. Maternal depression is associated with DNA methylation changes in cord blood T lymphocytes and adult hippocampi. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e545.
42. SILVA JGd, DEL GROSSI ME, FRANÇA CGd. *Fome Zero: a experiência brasileira*. Brasília: Ministério do Desenvolvimento Agrário. 2010.
43. Morais DdC, Dutra LV, Franceschini SCC, Priore SE. Insegurança alimentar e indicadores antropométricos, dietéticos e sociais em estudos brasileiros: uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2014;19:1475-88.
44. Loopstra R, Reeves A, Stuckler D. Rising food insecurity in Europe. *The Lancet*. 2015;385(9982):2041.
45. Chaves JCAPMCNM. *Brazilian Municipal Human Development Index*. United Nations Development Program (UNDP). 2013:96.
46. Buainain AM, Romeiro AR, Guanziroli C. *Agricultura familiar e o novo mundo rural*. *Sociologias*. 2003;5(10).
47. McGregor J. Climate change and involuntary migration: implications for food security. *Food Policy*. 1994;19(2):120-32.
48. Hassen K, Zinab B, Belachew T. Gender and education as predictors of food insecurity among coffee farming households of the Jimma zone, Southwest of Ethiopia. *BMC Nutrition*. 2016;2(1):75.
49. Mondini L, Rosa TE, Gubert MB, Sato GS, Benício MHD. *Insegurança alimentar e fatores sociodemográficos associados nas áreas urbana e rural do Brasil*. 2011.
50. Brasil. *Land Statute Law - Provides for the Land Statute, and makes other provisions*. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 1964.
51. FAO UN-. *The Right to Adequate Food*. 2013;Fact Sheet No. 34.
52. Bergamim MC, CAMPOS JR CT, editors. *Agricultura familiar no Espírito Santo: concentração fundiária e recomposição socioeconômica*. Anais XLIII Congresso da Sociedade Brasileira de Economia e Sociologia Rural; 2005.
53. Brasil. *NATIONAL RURAL REGISTRATION SYSTEM - BRAZILIAN BASIC INDICES OF 2013*. 2013.

## Abstract

**Introduction:** state of Food and Nutritional Security (FNS) is one that should guarantee the right of permanent access to quality food and in sufficient quantity without prejudicing access to other basic rights. In Brazil, rural family farming establishments represent 84.4% of total agricultural establishments and contribute to more than 70% of all food consumed by Brazilians. In this context, the production of the coffee commodity stands out. However, despite being food producers, they do not earn a good income. Slow economic activity can lead to loss of wages and income, illness, as well as food insecurity (FNI<sub>S</sub>). In addition, the molecular effects of FNI<sub>S</sub> are poorly studied, especially epigenetic.

**Objective:** the objective of the present study is to analyze the association between Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) DNA methylation and socio demographic, lifestyle, and epigenetic factors, among coffee farmers in the Caparaó zone, in Espírito Santo, Southeast Brazil.

**Methods:** the study was carried out in 22 randomly selected coffee producing communities in Zona Caparaó, an area that produces coffee of recognized quality. A total of 570 coffee farming households, 18 to 60 years of age, were included in the study by answering a questionnaire about socioeconomic characteristics, land use and ownership, behavior, health, and working conditions. FNI<sub>S</sub> evaluation was carried out using the Brazilian Food Insecurity Scale. BDNF exon I methylation was examined by methylation-specific PCR. Body mass index and biochemical analyses were performed. Logistic regression models were used to verify factors associated with FNI<sub>S</sub> ( $p < 0.05$ ). Data were analyzed using the Stata® statistical software package version 14.

**Results:** the FNI<sub>S</sub> prevalence found was 23.68%. In multivariable logistic regression, the occurrence of FNI<sub>S</sub> was associated with hypermethylation of exon I of the BDNF promoter exon I [OR<sub>a</sub> = 5.03 (95% (1.98, 12.82))] when compared to the unmethylated gene. Moreover, FNI<sub>S</sub> was associated with excessive workload [OR<sub>a</sub> = 3.36 (1.23, 9.22)], possession of less land (hectares) [OR<sub>a</sub> = 0.77 (0.67, 0.90)] and greater number symptoms and / or illnesses in real life [OR<sub>a</sub> = 1.12 (1.04, 1.20)].

**Conclusion:** there is a high prevalence of Food Insecurity in the studied region. This phenomenon was associated with epigenetic factors (BDNF methylation), excessive workload, small land ownership and a greater number of diseases / symptoms. Food insecurity is a psychosocial stressor that can lead to epigenetic changes in the BDNF gene, responsible for regulating cognitive functions, neuronal survival and involved in the genesis of psychiatric diseases.

**Keywords:** coffee farmers, food and nutrition insecurity, BDNF, DNA methylation.

©The authors (2022), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.