

GISÉLIA DE SANTANA MUNIZ

**INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA
VOLUNTÁRIA DAS MÃES SOBRE A GLICEMIA E INGESTÃO
ALIMENTAR E A PLASTICIDADE FENOTÍPICA DE FILHOTES
DURANTE O PERÍODO DE CRESCIMENTO E
DESENVOLVIMENTO**

**RECIFE
2013**

GISÉLIA DE SANTANA MUNIZ

**INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA
VOLUNTÁRIA DAS MÃES SOBRE A GLICEMIA E INGESTÃO
ALIMENTAR E A PLASTICIDADE FENOTÍPICA DE FILHOTES
DURANTE O PERÍODO DE CRESCIMENTO E
DESENVOLVIMENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Raul Manhães de Castro
Co-orientadora: Prof. Dr. Carol Góis Leandro

RECIFE
2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

M966i Muniz, Gisélia de Santana.
Influência dos níveis de atividade física voluntária das mães sobre a glicemia e ingestão alimentar e a plasticidade fenotípica de filhotes durante o período de crescimento e desenvolvimento / Gisélia de Santana Muniz. – Recife: O autor, 2014.
116 f.: il.; tab.; fig.; 30 cm.

Orientador: Raul Manhães de Castro.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2014.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Exercício físico. 2. Crescimento e desenvolvimento. 3. Gravidez. 4. Lactação. 5. Ratos. I. Castro, Raul Manhães de (Orientador). II. Título.

612.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2014-177)

Giselia de Santana Muniz

Influência dos níveis de atividade física voluntária das mães sobre a glicemia e ingestão alimentar e a plasticidade fenotípica de filhotes durante o período de crescimento e desenvolvimento

Tese aprovada em 30 de agosto de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Carol Góis Leandro
(Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte – Centro Acadêmico de Vitória/ UFPE)

Prof^a Dr^a Elizabeth do Nascimento
(Departamento de Nutrição - UFPE)

Prof^a Dr^a Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro
(Centro Acadêmico de Vitória - UFPE)

Prof^a Dr^a Kelli Nogueira Ferraz Pereira Althoff
(Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte – Centro Acadêmico de Vitória/ UFPE)

Prof^a Dr^a Raquel da Silva Aragão
(Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte – Centro Acadêmico de Vitória/ UFPE)

*Ao meu marido, Alex Pereira Bezerra, que sempre acreditou e me incentivou na realização
deste sonho.
Aos meus pais, Severino Ramos Muniz e Maria Isabel Santana Muniz, por caminhar comigo,
por cuidar, por amar.
A minha avó, Maria das Dores Santana (In memoriam), mesmo não estando mais presente em
corpo, me incentivou a ser professora, seu sonho que infelizmente nesta vida não pôde ser
realizado.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus - que não tem me faltado.

A minha co-orientadora, Dr^a Carol Góis Leandro, pelo ensinamento, pelas conversas que me fizeram refletir, pela dedicação extra na conclusão deste trabalho e pela confiança e pela paciência. Pela enorme contribuição científica, sem a qual este trabalho não teria sido realizado. Enfim, es um exemplo de orientadora não por ser “treinada”, mas pela dedicação a pesquisa e a seus orientandos.

A meu orientador, Dr. Raul Manhães de Castro, pela orientação e pelas sábias palavras que contribuíram bastante para a realização deste trabalho. Agradeço por ter aceitado a minha orientação e pela contribuição em meu ensinamento e evolução.

Ao meu marido, Alex Pereira Bezerra, como você me fez evoluir! Es meu melhor amigo, companheiro em todas as horas, e uns dos meus maiores incentivadores e fonte inspiradora quando se fala em professor. Obrigada por estar sempre ao meu lado, por acreditar veementemente no meu sucesso profissional, e por me falar que os sonhos sempre são possíveis e que os obstáculos estão presentes para serem superados.

Um agradecimento mais que especial aos meus pais, Severino Ramos e Maria Isabel, são minha muralha, minha base, minha coragem em vencer. Sempre ao meu lado com a preocupação constante em me proporcionar saúde e me fazer feliz. Apesar de todas as dificuldades imposta pela vida conseguimos vencer!!!

As minhas irmãs, M^a Gorete, M^a das Graças e Ziani por incentivo, amor, carinho e pelas palavras de apoio, ou afirmando você vai enlouquecer...

Ao Laboratório de Nutrição Dietética e Experimental do Departamento de Nutrição da UFPE pela disponibilidade do Biotério. Este espaço foi de fundamental importância para o desenvolvimento desta pesquisa.

As professoras Elizabeth do Nascimento, Debora Nopumuceno e Maria do Carmo pela grande amizade, pelos ensinamentos em nutrição dietética e experimental, e por sempre mostrar que trabalhar com animais exige dedicação.

A Renata Beserra, minha grande companheira diária no biotério. A união sempre faz a força, e para desempenhar este trabalho tínhamos que ter comprometimento, respeito, coragem e determinação. Sei que durante este tempo que passamos trocamos muitas informações, tiramos muitas dúvidas uma da outra e tenho certeza que surgiu uma grande amizade.

A Jéssica, pela grande ajuda na execução deste trabalho apesar da grande rotina do mestrado. Es um grande ser humano e excelente profissional.

Aos estagiários Giselle Silva e Allan Lira pelas horas, dias, meses de dedicação, companheirismo, amizade e competência. Vocês fazem parte desta obra.

Ao Dr. França, obrigada por tudo!!! Sua dedicação, carinho e amor com os animais (ratos), me fez perceber que eles não são objetos e sim seres vivos que doam a vida em função da

ciência. Muito da minha trajetória no Laboratório de Nutrição Experimental devo ao senhor, pelos ensinamentos, pelas orientações, pelas broncas que não eram broncas, pelas conversas e pela amizade.

A Matilde, Antônio, Adriano, Maria Cláudia, Sueli, Thays, Mário, Luana, Taisy, Isabelli, Madge, Renata, Raquel, Kelli, Marcos André e Filippe obrigada pela ajuda, amizade e troca de ideias.

A todos os professores, técnicos e alunos do Grupo de pesquisa Nutrição, Atividade física e plasticidade fenotípica.

A Amanda Marcelino pela amizade conquistada desde o mestrado. Das coisas que a amizade tem, a distância não leva e o tempo não apaga...

Aos professores, Ana Elisa, Raquel Aragão, Kelli Ferraz, Elizabeth Nascimento e Carol Leandro pela disposição e atenção na avaliação do trabalho.

Aos professores da Pós-Graduação em Nutrição pelo ensinamento.

As secretárias, Nerci e Cecília, pela atenção dedicada a cada aluno na pós-graduação.

Aos ratos que doaram a vida em função da ciência.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”

Leonardo da Vinci

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência dos níveis de atividade física voluntária das mães sobre a glicemia e ingestão alimentar e a plasticidade fenotípica de filhotes durante o período de crescimento e desenvolvimento. Foram utilizadas 30 ratas Wistar que realizaram atividade física voluntária (AFV) antes, durante e após a gestação. Para avaliar a atividade física voluntária foram utilizadas as grandezas físicas: distância percorrida (Km), tempo percorrido (min), velocidade média (km/h) e estimativa do gasto calórico diário ($\text{km.s}^{-1}.\text{dia}^{-1}$) num período de 30 dias (adaptação). Após este período foram formados os grupos experimentais de acordo com o nível de atividade física: controle (C), Inativo (I), Ativo (A) e Muito ativo (MA). As ratas foram acasaladas e permaneceram nas gaiolas de atividade física voluntária na gestação e lactação. Durante todo o experimento as ratas receberam as dietas AIN-93 M e G de acordo com o clico da vida. Nas ratas foram determinados: o consumo alimentar, peso corporal e glicemia. Os indicadores murinométricos e maturação das características físicas e reflexa foram realizados nos filhotes durante a lactação. Nas análises durante a adaptação, o MA mostrou aumento progressivo na execução dos parâmetros da AFV. Durante a gestação, as ratas (MA e A) reduziram a distância. Na adaptação, o grupo muito ativo mostrou redução do peso corporal e aumento na ingestão alimentar. Na gestação o grupo muito ativo aumentou peso e a ingestão. A glicemia do MA reduziu desde o 7º dia de gestação. Nos filhotes, do grupo muito ativo apresentou maior eixo latero-lateral do crânio e comprimento da cauda, e antecipação da abertura do pavilhão e do conduto auditivo, erupção dos incisivos. I, A e MA apresentaram retardo do endireitamento em queda livre, aversão ao precipício e colocação pelas vibrissas. Contudo, o maior nível de AFV das mães foi capaz de promover maior crescimento e antecipação na maturação física e reflexa nos filhotes. E que a AFV nesta fase pode ter um papel fundamental na plasticidade fenotípica.

Palavras-chave: Exercício físico. Crescimento e desenvolvimento. Gravidez. Lactação. Ratos.

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate the influence of the levels of voluntary physical activity on blood glucose levels of mothers and food intake and phenotypic plasticity of offspring during the period of growth and development. 30 Wistar rats that underwent voluntary physical activity (AFV) before, during and after pregnancy were used. To evaluate the voluntary physical activity the physical quantities were used: distance (Km), elapsed time (min), average speed (km / h) and estimated daily energy expenditure ($\text{km.s}^{-1}.\text{dia}^{-1}$) within 30 days (adaptation). After this period the experimental groups were formed according to the level of physical activity: (C) Inactive (I), active (A) and very active (VA). The rats were mated and remained in the cages of voluntary physical activity during pregnancy and lactation. Throughout the experiment the rats fed diets AIN-93 M and L according to the cyclic life. In the rats were determined: food intake, body weight and blood glucose. The murinométricos indicators and maturation of reflex and physical characteristics were performed in pups during lactation. In analyzes adjusting for the MA showed a progressive increase in the execution of the parameters of AFV. During pregnancy, the rats (MA and A) reduced the distance. In the adaptation, the very active group showed reduced body weight and increased food intake. In pregnancy the very active group increased weight and eating. Blood glucose decreased the MA from the 7th day of gestation. In puppies, the very active group showed greater lateral-lateral axis of the skull and tail length, and anticipation of the opening of the pavilion and the auditory canal, eruption of incisors. I, A and MA showed the delay in free fall righting, cliff aversion and placing the vibrissae. However, the highest level of AFV mothers was able to promote higher growth and advance the physical and reflex maturation in puppies. And the AFV this stage can play a key role in the phenotypic plasticity.

Keywords: Exercise. Growth and development. Pregnancy. Lactation. Rats.

LISTA DE FIGURA

Figura 1	Gaiola da atividade física voluntária [1A] e dimensões [1B]	37
Figura 2	Gaiola de atividade física voluntária com cicloergômetro e comedouro (2A) e cicloergômetro fora da GAFV (B).	37
Figura 3	Esquema do funcionamento do ciclocomputador: Ciclocomputador com os sensores [Cataye, model CC-VL810, Osaka, Japan] (A); Posicionamento de um sensor na porção externa da GAFV, acoplado ao ciclocomputador (B); visão interna dos sensores, um acoplador ao cicloergômetro e outro a GAFV (C); Rata realizando a atividade física (D).	38
Figura 4	Procedimento de pesagem dos animais	42
Figura 5	Procedimento da avaliação do crescimento somático do animal durante a fase de lactação A. Eixo latero-lateral do crânio (ELLC); B. Eixo ântero-posterior do crânio (EAPC); C. Eixo longitudinal (EL) e D. Comprimento da cauda (CC).	44
Figura 6	Teste de preensão palmar dos filhotes durante a lactação	45
Figura 7	Teste de recuperação de decúbito nos filhotes durante a lactação	45
Figura 8	Teste de aversão ao precipício nos filhotes durante a lactação	46
Figura 9	Teste de colocação pelas vibrissas nos filhotes durante a lactação	46
Figura 10	Teste de Geotaxia negativa nos filhotes durante a lactação	47
Figura 11	Teste de resposta ao susto nos filhotes durante a lactação	47
Figura 12	Teste de endireitamento em queda livre nos filhotes durante a lactação	47
Figura 13	Conferência de abertura dos olhos (AO)	48
Artigo		
Figure 1	Daily travelled distance in km (A), time in minutes (B), average speed in km/h (C) and estimated calorie burned (D) during 30 days of adaptation, gestation and lactation.	64
Figure 2	Daily travelled distance (km) recorded in each two hours. First week (A), second week (B), third week (C) and forth week (D)	65
Figure 3	Body weight in grams (A), food intake in grams per day (B) and body weight gain in grams (C) during 30 days of adaptation, gestation and lactation. Fasting glycaemia in mg/dL (D) was measured at last day of adaptation, 3 rd , 7 th , 14 th , and 20 th day of gestation	66
Figura 4	Body weight in grams (A), body weight gain (%) (B), body weight gain in grams (C), latero-lateral axis of skull in millimeter (D), anteroposterior axis of skull in millimeter (E), longitudinal axis in millimeter (F) and tail length in millimeter (G) during lactation	67
Figure 5	Physical features of litters according to mother's voluntary physical activity constituted groups: control ($n = 4$), inactive ($n = 6$), active ($n = 6$) and very active ($n = 7$).	68
Figure 6	Reflex ontogeny of litters according to mother's voluntary physical activity constituted groups: control ($n = 4$), inactive ($n = 6$), active ($n = 6$) and very active ($n = 7$).	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Classificação dos grupos experimentais de acordo com a atividade física diária (distância percorrida, gasto calórico e tempo) no cicloergômetro.	40
Tabela 2.	Composição da dieta AIN-93G e AIN-93M	41
Artigo		
Table 1	Composition of the diets	62
Table 2	Experimental groups classified according to daily physical activity (distance travelled, estimated calorie burned and time) in the running wheel.	62
Table 3	Description of the test reflexes	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MET	Equivalente Metabólico	21
IOTF	International Obesity Task Force	21
OMS	Organização Mundial da Saúde	23
BSID	Escala de desenvolvimento motor de Bayley	23
BPN	Baixo Peso ao Nascer	23
CI	Intervalo de Confiança	23
VO _{2max}	Volume de Oxigênio (O ₂) máximo	27
BDNF-IV	Fatores neurotróficos do encéfalo (Brain-derived neurotrophic factor)	29
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal	36
GAFFV	Gaiola de atividade física voluntária	36
AIN	American Institute of Nutrition	40
AIN-93G	American Institute of Nutrition para crescimento dos roedores	40
AIN-93M	American Institute of Nutrition para manutenção dos roedores	40
CA	Consumo alimentar	42
RO	Ração oferecida	42
RJ	Ração rejeitada	42
%GP	Percentual de ganho de peso	42
ELLC	Eixo latero-lateral do crânio	43
CC	Comprimento da cauda	43
EAPC	Eixo ântero-posterior do crânio	43
EL	Eixo longitudinal	43
PP	Preensão palmar	44
RD	Recuperação de decúbito	44
CV	Colocação pelas vibrissas	44
AP	Aversão ao precipício	44
GN	Geotaxia negativa	44
RS	Resposta ao susto	44
QL	Reação de endireitamento em queda livre	44
APA	Abertura do pavilhão	48
ACA	Conduto auditivo	48
EIS	Erupção dos incisivos superior	48
EII	Erupção dos incisivos inferior	48
AO	Abertura dos olhos	48

Grupos Experimentais

C	Grupo Controle / Control
I	Grupo Inativo / Inactive
A	Grupo Ativo / Active
MA	Grupo Muito Ativo / Very Active

SUMÁRIO

1. Apresentação	15
2. Revisão da Literatura	19
3. Objetivo Geral	32
3.1 Objetivo Específico	32
4. Hipótese	34
5. Materiais e Métodos	36
5.1 Animais	36
5.2 Gaiola de Atividade Física Voluntária.....	36
5.3 Protocolo de Atividade Física Voluntária	38
5.4 Determinação do Nível de Atividade Física	39
5.5 Dietas Experimentais.....	40
5.6 Grupos Experimentais	40
5.7 Avaliação da Evolução Ponderal das ratas	41
5.8 Avaliação do consumo alimentar.....	42
5.9 Glicemia.....	42
6.0 Análise nos Filhotes	
Avaliação da Evolução Ponderal	42
Avaliação do Crescimento Somático	43
Avaliação da Maturação dos Reflexos	44
Avaliação da maturação das características físicas.....	48
7. Análise Estatística	48
8. Active maternal phenotype is established before breeding and leads offspring to align growth trajectory outcomes and reflex ontogeny	51
9. Considerações Finais e Perspectivas.....	71
Referências	73
Apêndices.....	81
Anexos	113



Apresentação

1. Apresentação

A locomoção é uma das características fundamentais da vida animal, principalmente para os mamíferos. A busca pelo alimento, abrigo, reprodução, interação com a natureza entre outros elementos, pode ser denominada como um tipo de atividade física obrigatória. Entretanto, as atividades que não estão diretamente ligadas à sobrevivência ou homeostase e não estão relacionadas a qualquer fator externo pode ser caracterizada como atividade física voluntária.

Nos seres humanos a atividade física voluntária ocorre em diversas formas através dos esportes. A motivação para o exercício voluntário é multifatorial, relacionada com os principais traços de personalidade, podendo ser gratificante (psicologicamente e /ou fisicamente) e em alguns casos viciante (Rhodes e Smith, 2006; Woollard, 2003; Brene et al, 2007; MacLaren e Best, 2010). Em animais de laboratório o exercício voluntário também vem sendo investigado, presume-se que a motivação para a atividade física esteja relacionado com a ausência da interação social, mas também está relacionado com a característica comportamental de cada animal.

Nos humanos a atividade física voluntária pode ter variação interpessoal e intrapessoal, com relação à intensidade e duração, ambas as quais afetam o seu custo energético e pode modular os efeitos sobre a fisiologia. A atividade física regular está ligada a uma variedade de benefícios para a saúde, seja a nível cardiovascular, ósseo, respiratório, hormonal e emocional. Apesar de vários estudos sobre a atividade física já terem sido publicados, ainda não estão bem esclarecidos os efeitos em determinadas fases da vida, como antes, durante e depois da gestação.

Atualmente de acordo com o *American College of Obstetricians and Gynecologists*, todas as mulheres saudáveis são aptas e orientadas a realizarem atividade física regular. Além disso, mulheres com gestação de baixo risco podem praticar exercício físico moderado (até 70% do O_{2max}) e leve (até 40% do O_{2max}) por cerca de 30 minutos por dia, todos os dias da semana. Contudo, ainda é difícil estabelecer recomendações de percentual de esforço físico durante a gestação uma vez que a intensidade, o tipo e a duração do exercício físico são determinantes para as adaptações fisiológicas na mãe e as repercussões no filho.

Visando investigar melhor esta relação foram elaborados alguns protocolos de exercício e treinamento físico para animais de laboratório, ratos e camundongos. Estes tipos

de protocolo utilizam, principalmente, a natação com ou sem carga e a esteira rolante para a realização do exercício ou treinamento físico em ratas antes e durante a concepção. Nosso grupo tem utilizado o treinamento físico associado à desnutrição em ratas antes e durante o período gestacional observando os efeitos nos filhotes. Os resultados apontam que o treinamento físico moderado durante a gestação aumenta o consumo de oxigênio de repouso, o coeficiente respiratório e a taxa de crescimento dos filhotes (até os 90 dias de vida) provindos de mães desnutridas (AMORIM, Dos Santos *et al.*, 2009). Além disso, a atividade física regular de intensidade leve durante a gestação parece estar associada ao aumento do fluxo de oxigênio e nutrientes para o feto e pode repercutir positivamente durante o desenvolvimento pós-natal (LEANDRO *et al.*, 2009).

Nestes protocolos de exercício/ treinamento físico (natação e esteira), em geral, em ratas há o controle da intensidade e do volume do exercício que permite ter conhecimento da duração, inclinação, velocidade, distância percorrida por estes animais. Entretanto, estas modalidades de exercício/ treinamento não representam uma atividade física voluntária, e geralmente são de forma forçada e gerando estresse ao roedor, portanto é interessante identificar um novo modelo de atividade física.

O modelo de avaliar a atividade física voluntária em animais esta sendo testado através da roda de atividade (Cicloergômetro). Este modelo esta sendo utilizado em ratos e camundongos, principalmente no período infantil e adulto, em ambos os sexos. Entretanto, ainda não existem resultados científicos da utilização desta atividade física voluntária antes, durante e após concepção em ratas e os seus efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento dos filhos. E se há diferentes comportamentos das ratas adultas submetidas ao ambiente com a roda com relação aos níveis de atividade física voluntária.

Nossa proposta foi identificar e classificar diferentes níveis de atividade física em ratas antes da gestação e analisar a influência na ingestão alimentar. Além disso, observar se esta atividade voluntária antes da concepção, durante a gestação e lactação pode modular a plasticidade fenotípica no crescimento somático e no desenvolvimento do sistema nervoso das crias. Este novo modelo experimental está promovendo um estímulo ambiental, obedecendo o comportamento natural do animal em seu habitat.

O estudo gerou 02 artigos que foram enviados a revistas para apreciação e subsequente publicação. O primeiro é um artigo de revisão, intitulado: **Atividade física, nutrição e qualidade de vida: uma abordagem à luz da plasticidade fenotípica** foi enviado para a Revista Brasileira de Medicina do Esporte. Esta revista é classificada com qualis B2 pelo comitê de Nutrição da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior

(CAPES). O segundo artigo intitulado: **Active maternal phenotype is established before breeding and leads offspring to align adaptive growth outcomes and reflex ontogeny**, foi publicado pela revista Physiology & Behavior. Esta revista é classificada com qualis A2 pelo comitê de Nutrição da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) e possui fator de impacto 3.160.



Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

Introdução

Nas últimas décadas, tem sido registrado um aumento exponencial da prevalência de obesidade, diabetes tipo II, hipertensão, dislipidemias e outras doenças de foro metabólico (Wijnhoven, van Raaij et al. 2013). Embora os fatores genéticos estejam fortemente associados e determinem o grau de susceptibilidade individual, os fatores ambientais (inatividade física e dietas hipercalóricas) têm sido referenciados como os principais responsáveis pelo aparecimento destas doenças (Xiao, Zhang et al. 2010). Por outro lado, existe um consenso na literatura que um estilo de vida ativo com uma prática regular de atividade física e nutrição equilibrada, está associado a uma maior qualidade de vida e menor risco de aparecimento de doenças cardiovasculares e metabólicas (Beunen, Malina et al. 1992; Malina 1994; Rizzo, Ruiz et al. 2007; Nader, Bradley et al. 2008; Martinez-Gomez, Eisenmann et al. 2009; Hallal, Dumith et al. 2012). Este cenário é particularmente importante na população pediátrica, desde a infância até a adolescência.

O estilo de vida assumido na infância e na adolescência parece ter um papel importante na prática de atividade física na vida adulta (Rizzo, Ruiz et al. 2007; Stabelini Neto, Sasaki et al. 2011). Em um estudo prospectivo, o baixo nível de atividade física na infância foi associado a alta prevalência de sedentarismo avaliado em adolescentes (Hallal, Wells et al. 2006). Este comportamento sedentário é preocupante devido ao aumento no número de crianças que apresentam sobrepeso e obesidade em todo o mundo (Guijarro de Armas, Monereo Megias et al. 2012; Park, Falconer et al. 2012; Xu, Li et al. 2012). Nas últimas décadas, o ambiente perinatal (gestação e lactação) está sendo considerado um preditor de alterações fenotípicas durante as fases de crescimento e desenvolvimento com consequências a longo-prazo na vida adulta (Barker 1991; Bateson, Barker et al. 2004; Gluckman, Hanson et al. 2007). Neste contexto, destacam-se os pressupostos teóricos que se fundamentam na “plasticidade fenotípica” (West-Eberhard 1986) e que deram origem a duas hipóteses: a “*thrifty phenotype hypothesis*”, ou hipótese do fenótipo poupador (Hales and Barker 1992); e o modelo da relação entre capacidade metabólica (peso ao nascer) e carga metabólica (massa magra, massa gorda, estatura e ganho de peso) (Wells 2010).

Plasticidade fenotípica, por definição, é a habilidade de um organismo de reagir aos desafios impostos pelo ambiente alterando a sua forma, estado, movimento ou padrão de atividade (West-Eberhard 1986). Um das variações mais bem documentadas no estudo da

plasticidade fenotípica é a nutrição. A falta ou o aumento do aporte nutricional durante períodos críticos do desenvolvimento podem resultar em alterações permanentes na estrutura e função de órgãos (Ozanne and Hales 2004). Contudo, estes efeitos não assumem um caráter determinista, e estratégias de intervenção que incluam a prática de atividade física nestas fases críticas de desenvolvimento são de interesse. Neste sentido, nosso grupo tem avançado nas pesquisas sobre a influência do estilo de vida materno no âmbito da atividade física durante períodos de alta plasticidade e a relação com a nutrição (Amorim, dos Santos et al. 2009; Leandro, Amorim et al. 2009; Falcao-Tebas, Bento-Santos et al. 2012; Fidalgo, Falcao-Tebas et al. 2012; Leandro, Fidalgo et al. 2012).

Assim, o presente estudo tem como objetivo, discutir a relação entre atividade física, nutrição e qualidade de vida nas diferentes fases de crescimento e desenvolvimento no contexto da plasticidade fenotípica.

Níveis de atividade física na infância e adolescência: associação com o aparecimento de doenças metabólicas na vida adulta

Conceitualmente, o termo atividade física refere a qualquer movimento do músculo esquelético que demande gasto energético acima do metabolismo basal. Quanto ao nível de atividade física, o indivíduo pode ser classificado como ativo ou inativo, a depender da quantidade de calorias semanais gastas em um esforço físico (Leandro, Castro et al. 2007). A quantificação da atividade física pode ser expressa em termos de dispêndio energético, trabalho (Wong, Tan et al.), tempo de atividade (minutos, horas), unidades de movimento (número de repetições), ou mesmo como resultados numéricos derivados de inquéritos ou questionários (Malina 1994). A medida mais usada para determinar o gasto energético num esforço físico é o *Equivalente Metabólico* (MET), onde 1 MET equivale a aproximadamente $3.5 \text{ mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Um MET representa o gasto energético de um indivíduo em repouso. Um indivíduo é considerado ativo quando realiza atividade física diária com um dispêndio energético semanal em torno de 450-750 METs/min/semana. De acordo com o guia de prescrição de exercício publicado pelo *American College of Sports Medicine* (Garber, Blissmer et al. 2011), um indivíduo é considerado ativo quando se engaja em atividades físicas (caminhadas, *jogging*, andar de bicicleta, natação, atividades domésticas, atividades no trabalho, atividades de lazer e recreação) diariamente durante 30 minutos levando a um dispêndio energético acima do metabolismo basal em torno de 1500 Kcal/semana ou 495 METs/min/semana.

Embora os fatores genéticos estejam fortemente associados ao aparecimento de doenças metabólicas e cardiovasculares, os fatores ambientais (inatividade física e dietas hipercalóricas) têm sido referenciados como o principal responsável para o aparecimento destas doenças (Xiao, Zhang et al. 2010). Nas últimas décadas, a população mundial tem adotado um estilo de vida menos ativo (sedentário) e consumido dieta rica em gordura e açúcares o que tem concorrido para um aumento exponencial da prevalência de obesidade, diabetes tipo II, hipertensão, dislipidemias e outras enfermidades (Wijnhoven, van Raaij et al. 2013). De fato, segundo o relatório anual da *International Diabetes Federation* (<http://www.idf.org>), o aumento no número de casos de diabetes tipo II, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares na população adulta deve-se principalmente à transição nutricional, estabilidade econômica, avanço tecnológico, aumento do consumo de alimentos calóricos e reduzido gasto de energia com atividade física (Ginter and Simko 2012).

Recentemente, tem sido reconhecido que o aparecimento de doenças metabólicas na vida adulta parece também ter associação com os períodos mais precoces de vida como a infância e adolescência (Bauldry, Shanahan et al. 2012). Adolescentes que apresentam sobrepeso devido a uma dieta desequilibrada e diminuição no nível de atividade física apresentam uma maior probabilidade de desenvolver doenças metabólicas na vida adulta (Bauldry, Shanahan et al. 2012). Da mesma forma, estudos longitudinais têm demonstrado que existe uma associação direta entre o estilo de vida adotado na infância com o comportamento sedentário na adolescência (Beunen, Malina et al. 1992; Hallal, Wells et al. 2006; Danner 2008; Mitchell, Pate et al. 2013). Em um estudo prospectivo, o baixo nível de atividade física aos 4 anos de idade foi associado a alta prevalência (58,2%) de sedentarismo avaliado em 4453 adolescentes (10 a 12 anos de idade) (Hallal, Wells et al. 2006). Este comportamento sedentário é particularmente preocupante devido ao aumento no número de crianças que apresentam sobrepeso e obesidade em todo o mundo (Guijarro de Armas, Monereo Megias et al. 2012; Park, Falconer et al. 2012; Xu, Li et al. 2012).

Em 2011, uma pesquisa envolvendo 1.433 crianças (7 a 9 anos) portuguesas revelou que 33% apresentavam sobrepeso e 10,7% eram obesas (Albuquerque, Nobrega et al. 2012). Na França, de 2.252 crianças (6 – 11 anos) avaliadas, 13% apresentaram sobrepeso ou obesidade, 10% apresentaram sobrepeso e 3,1% apresentaram obesidade segundo os critérios da International Obesity Task Force (IOTF) (Raiah, Talhi et al. 2012). No Brasil, o número de crianças com sobrepeso e obesidade vem crescendo continuamente de acordo com os dados recentes da Pesquisa de Orçamento Familiar (IBGE 2010). Grande parte dos estudos referidos

na literatura aponta para a inatividade física como principal fator subjacente a este aumento de casos de obesidade e sobrepeso na população pediátrica.

Embora seja reconhecido que a infância é um período crítico para o desenvolvimento de um estilo de vida ativo, pouco se sabe sobre o nível de atividade física habitual de crianças. Parte desta limitação se deve aos instrumentos de avaliação e a distinção das diferentes fases de crescimento e desenvolvimento associadas às mudanças morfológicas e comportamentais das crianças (Machado Rodrigues, Coelho e Silva et al. 2010). A maioria dos estudos utiliza acelerômetros e a contagem de passos para estimar o gasto energético semanal de crianças e associar com o nível de atividade física habitual. De acordo com a recomendação da *National Association for Sport and Physical Education*, uma criança é considerada ativa quando realiza ao menos 120 min de atividade física por dia (<http://www.aahperd.org>).

Um estudo realizado com crianças canadenses (3 – 5 anos de idade) demonstrou um engajamento em atividades físicas durante uma média de 220 min (dados obtidos por acelerometria) e total de acumulação de 7529 ± 1539 passos/dia (Obeid, Nguyen et al. 2011). Na Suíça, um estudo demonstrou que a prevalência de crianças engajadas em atividades físicas foi baixa e somente 37% participavam de algum tipo de esporte (Bringolf-Isler, Grize et al. 2009). No Brasil, um estudo avaliou o nível de atividade física habitual de 239 crianças (4 – 11 anos) da cidade de Pelotas (Bielemann, Cascaes et al. 2012). Neste estudo, as crianças passavam cerca de 65% do tempo livre em atividades sedentárias e menos que 20 min/dia em atividades esportivas e mais vigorosas (Bielemann, Cascaes et al. 2012). Vários fatores ambientais podem explicar esta diminuição no nível de atividade física de crianças, tais como: nível socioeconômico, baixo nível de educação materna, ausência de local para prática esportiva nas escolas, pais não-praticantes e mudanças sazonais bruscas (Bringolf-Isler, Grize et al. 2009; Obeid, Nguyen et al. 2011; Bielemann, Cascaes et al. 2012).

Ambiente fetal e neonatal e o risco de desenvolver doenças metabólicas

Neste cenário que ressalva a influência do ambiente na indução do fenótipo, vários estudos têm considerado que o ambiente perinatal (fetal e/ou neonatal) também assume um papel importante. A associação entre vida perinatal e aparecimento de doenças no adulto é chamada de *Thrifty Phenotype Hypothesis* e foi enunciada por Hales e Barker (1992). Esta hipótese propõe que estímulos ou insultos (por exemplo, desnutrição, fumo, antígenos, drogas e álcool) ocorridos durante a gestação e lactação induzem adaptações fisiológicas e metabólicas, aumentando o investimento do organismo em órgãos vitais como o cérebro e o

coração em detrimento de outros como o pâncreas e o músculo esquelético (Hales and Barker 2001). Em curto prazo, estas adaptações fenotípicas ajudam à sobrevivência, mas a longo-prazo, suscetibilizam o organismo ao aparecimento de distúrbios metabólicos (Hales and Barker 1992). Nos últimos anos, esta hipótese tem sido amplamente utilizada para interpretar as associações entre o peso ao nascer e o risco tardio de doenças cardiovasculares (Barker, Eriksson et al. 2002; Dulloo 2008; Godfrey, Gluckman et al. 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 1992), crianças com baixo peso ao nascer (BPN) são aquelas nascidas com peso corporal entre 1.500 g e 2.499g. Abaixo de 1.550 g, são consideradas extremo baixo peso. Crianças nascidas com o peso entre 3.000 g e 3.999 g são consideradas de peso normal, e crianças nascidas com mais de 4.000 g são consideradas excesso de peso (de Onis, Onyango et al. 2006). Estes valores de corte servem para associar o peso ao nascer com a trajetória de crescimento da criança, acumulação de gordura corporal e aquisição de padrões motores (Barker, Osmond et al. 2005). As variações do peso ao nascer podem resultar de uma gestação mais curta e/ou retardo do crescimento intrauterino, diabetes gestacional, uso de fármacos, desnutrição, tabagismo, etilismo e outros (Yu, Han et al. 2011).

Os estudos que relatam o efeito do peso ao nascer no aparecimento precoce de doenças na vida adulta permanecem controversos. Em um estudo longitudinal com uma amostra de 333 crianças nascidas com baixo peso e acompanhadas até aos 4 anos de idade, foi observado um atraso no desenvolvimento neuromotor a partir dos escores na escala de desenvolvimento motor de Bayley (BSID) (Hack, Wilson-Costello et al. 2000). Num estudo de *coorte* prospectiva com crianças aos 12 meses de vida que apresentaram BPN, foi observado um menor desempenho nos testes neuromotores MDI (Mello, Silva et al. 2009). Uma recente meta-análise conduzida por Yu et al (2011) demonstrou que o BPN foi associado com um risco reduzido de obesidade (OR, 0.61; 95% intervalo de confiança [CI], 0.46-0.80), enquanto um maior peso ao nascer (>4000 g) foi associado com um risco de obesidade (OR, 2.07; 95%, CI =1.91-2.24) (Yu, Han et al. 2011). O nosso grupo demonstrou que o BPN não deve ser considerado isoladamente como um determinante biológico do crescimento físico, composição corporal e aptidão física em crianças (Moura-Dos-Santos, Wellington-Barros et al. 2013). Contudo, o BPN é um forte indutor de déficits permanentes no desempenho em testes de aptidão física relacionados à força muscular e à velocidade mesmo com o controle de variáveis como idade, massa magra e percentual de gordura corporal (Moura-Dos-Santos, Wellington-Barros et al. 2013).

Recentemente, Jonathan Wells propôs um novo modelo teórico associando a trajetória

de crescimento durante a infância até a maturidade e o risco de doenças cardiovasculares na vida adulta (Wells 2011). Wells (2011) destaca o peso ao nascer como um índice de “capacidade metabólica” (estrutura e função de órgãos que emerge durante a vida fetal e infância promovendo a manutenção da homeostase), e vários fatores na infância (grande massa de tecido, comportamento sedentário e dieta rica em gordura) como índice de carga metabólica que desafia a habilidade de manutenção da homeostase (Wells 2011). De acordo com este modelo, um maior tamanho do corpo e maior acúmulo de tecido adiposo são preditores do aumento da carga metabólica, ao passo que o baixo peso ao nascer é preditor de uma capacidade metabólica reduzida (Wells 2010).

Tanto a hipótese do fenótipo poupador (*thrifty phenotype hypothesis*) como o modelo de capacidade-carga metabólica estão inseridas na “Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença” ou, em termos mais amplos, na “Plasticidade Fenotípica”. Esta nova perspectiva que tem fundamento teórico na biologia evolucionista pode explicar o fato de que o ambiente perinatal está relacionado a uma maior plasticidade do organismo que embora seja eficiente a curto-prazo, pode ter efeitos relacionados ao aparecimento precoce de doenças metabólicas como obesidade, hipertensão, diabetes tipo 2, dislipidemias, distúrbios do comportamento alimentar, dentre outras.

O que é plasticidade fenotípica?

Plasticidade fenotípica, por definição, é a habilidade de um organismo de reagir aos desafios impostos pelo ambiente alterando a sua forma, estado, movimento ou padrão de atividade (West-Eberhard 1986). Plasticidade é um termo antigo que foi utilizado para referir as alterações morfológicas durante o desenvolvimento (Edmund B. Wilson, 1894) e o comportamento sensível ao ambiente (James Mark Baldwin, 1902) (West-Eberhard 1986). A plasticidade tem características ativas e adaptativas e, por ser uma variação intra-individual, está susceptível à influência dos genes (genoma individual) e do ambiente (variação do fenótipo) (West-Eberhard 1986). O termo “plasticidade” também é utilizado para descrever respostas irreversíveis às variações no ambiente (Stearns, de Jong et al. 1991). Um das variações mais bem documentadas no estudo da plasticidade fenotípica é a nutrição. Variações da disponibilidade de nutrientes, ou ainda do tipo de nutriente durante períodos críticos parecem atuar de forma irreversível no desenvolvimento de sistemas fisiológicos (West-Eberhard 1986). A plasticidade fenotípica é bem descrita e identificada nos estudos com plantas e insetos. Por exemplo, na sociedade das abelhas, uma ou duas fêmeas (rainhas)

se especializam em tarefas reprodutoras, enquanto que a grande maioria são indivíduos quase-estéreis (operárias) responsáveis por atividades de manutenção da colônia. Este polifenismo é geralmente determinado por uma alteração no tipo e quantidade de nutrientes oferecidos às fêmeas ainda na fase de larva (Barchuk, Cristino et al. 2007). Nesta fase, a abelha-rainha é alimentada apenas com geleia real enquanto que as abelhas operárias recebem geleia real, mel e pólen (Barchuk, Cristino et al. 2007). Este estímulo nutricional durante a fase embriogênica engatilha uma resposta endócrina, favorecendo a expressão de genes relacionados ao ganho de peso e desenvolvimento do sistema reprodutor (na abelha-rainha) (Barchuk, Cristino et al. 2007).

Em humanos, a plasticidade fenotípica tem também sido utilizada para o entendimento da relação entre nutrição durante períodos críticos do desenvolvimento, o estabelecimento de um fenótipo poupador, e o aparecimento precoce de doenças na vida adulta (Gluckman, Hanson et al. 2007). Os primeiros trabalhos relacionando a nutrição na vida perinatal e as consequências na vida adulta no âmbito da plasticidade fenotípica surgiram no início do século passado. Em 1976, Ravelli e colaboradores constataram em estudo que a restrição no fornecimento de alimentos sofrida pela Holanda durante a II guerra mundial (período chamado de “Fome Holandesa” - *Dutch Famine*) resultou em mães desnutridas cujos filhos apresentaram um quadro de obesidade e diabetes tipo II aos 19 anos de idade (Ravelli, Stein et al. 1976). Em 1990, David Barker e colaboradores propuseram a hipótese da origem fetal de doenças da vida adulta associando fatores ambientais, particularmente a nutrição, com doenças metabólicas na vida adulta (Barker, Bull et al. 1990).

Os estudos com animais utilizando manipulações dietéticas durante o período perinatal têm apontado plausibilidade biológica para as respostas fenotípicas. Em alguns modelos experimentais bem estabelecidos, por exemplo, ratos são submetidos à dietas hipoprotéicas (5 – 9% caseína) ou restrição alimentar (30 – 70% de redução da dieta oferecida ao controle) durante a gestação e/ou lactação (Ozanne, Jensen et al. 2005; Kumon, Yamamoto et al. 2010; Langley-Evans, Daniel et al. 2011). O nosso grupo de pesquisa, utilizando o rato como modelo experimental, tem avançado nos estudos da relação entre nutrição, atividade física e plasticidade fenotípica. Nossos resultados demonstram que a desnutrição proteica perinatal causa atraso no desenvolvimento do sistema nervoso, retardo no crescimento somático, altera o comportamento alimentar, altera o fenótipo de fibras musculares esqueléticas e cardíacas e reduz a atividade locomotora dos filhotes (Barreto Medeiros, Cabral Filho et al. 2002; Barreto-Medeiros, Feitoza et al. 2004; Barros, Manhaes-De-Castro et al. 2006; Freitas-Silva, Manhaes-de-Castro et al. 2008; Lopes de Souza, Orozco-Solis et al. 2008; Toscano, Manhaes-

de-Castro et al. 2008; dos Santos Oliveira, de Lima et al. 2011). A redução no conteúdo de proteínas na dieta (6-9 % g/g) durante a gestação (Mesquita, Gontijo et al. 2010), lactação (Luzardo, Silva et al. 2011) ou após o desmame (Costa-Silva, Silva et al. 2009) leva também ao aumento nos níveis basais de pressão arterial na prole. Ratos adultos cujas mães foram submetidas à restrição alimentar (70% da dieta ofertada às controles) apresentaram maior gordura suprarrenal relativa ao peso corporal, maiores concentrações de leptina, insulina e glicose séricas, considerados parte dos indicadores do fenótipo da obesidade (Thompson, Norman et al. 2007).

O mecanismo sugerido para as respostas fenotípicas envolve aspecto epigenético; neste caso um fator externo modularia a estrutura do DNA sem mudança na sua sequência (Bruce and Hanson 2010). Estes mecanismos incluem, mas não são limitados à, metilação e acetilação do DNA, e modificações nas histonas (Hahn, Dambacher et al. 2010). Assim, os estímulos ambientais são capazes de conduzir o organismo ao seu ambiente esperado na vida adulta, além do que seria possível através do genótipo herdado (Bateson, Barker et al. 2004). Em um estudo com ratos desnutridos (30% da dieta ofertada ao controle) durante a gestação, o fenótipo e a expressão de genes diretamente relacionados às vias metabólicas dos carboidratos, lipídios e proteínas em diferentes tecidos foram avaliados (Morris, Vickers et al. 2009). No fígado de filhotes aos 55 dias de vida que sofreram desnutrição perinatal, foram encontrados 249 genes expressos irregularmente (143 mais expressos e 106 menos expressos) relacionados à glicogênese, glicogenólise e glicólise (Morris, Vickers et al. 2009). Ainda neste estudo, o fenótipo do grupo desnutrido aos 110 dias de vida foi modificado, incluindo: maior percentual de gordura corporal, maiores concentrações de leptina, insulina e peptídeo-C comparado ao controle (Morris, Vickers et al. 2009).

É importante ressaltar que estes efeitos não assumem um caráter determinista, e estratégias de intervenção que incluem a prática de atividade física nestas fases críticas de desenvolvimento são de interesse. Neste sentido, nosso grupo tem questionado acerca da influência do estilo de vida materno no âmbito da atividade física durante períodos de alta plasticidade (Amorim, dos Santos et al. 2009; Leandro, Amorim et al. 2009; Falcao-Tebas, Bento-Santos et al. 2012; Fidalgo, Falcao-Tebas et al. 2012; Leandro, Fidalgo et al. 2012).

Atividade Física durante a gestação: papel profilático de um estilo de vida ativo em resposta aos distúrbios ambientais

A realização de atividade física durante a gestação devem seguir as recomendações *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2002). Neste guia, mulheres gestantes poderiam se exercitar 30 minutos ou mais (intensidade moderada) todos os dias da semana desde que não apresentassem complicações médicas ou obstétricas. Há também recomendações baseadas no cálculo de dispêndio energético (expresso em taxa de equivalente metabólico, MET) por atividade realizada (Zavorsky and Longo 2011). Neste guia, é recomendado para as gestantes uma caminhada a 3,2 km/hora, por 11,2 horas por semana (2,5 METs, intensidade leve, $\leq 40\%$ do VO_{2max}) de forma a manter um dispêndio energético entre 16 - 28 METs/hora/semana (Zavorsky and Longo 2011). A prática de atividade física materna está associada a uma melhor função cardiovascular, ganho de peso limitado, diminuição do desconforto músculo-esquelético, menor incidência de câimbras musculares e edema de membros inferiores, estabilidade no humor, redução de diabetes *mellitus* gestacional e a hipertensão gestacional (Melzer, Schutz et al. 2010). Para o feto, foi observada uma melhor tolerância ao estresse, maior oxigenação feto-placentária, aumento da densidade de vilosidades na placenta, melhor aporte de nutrientes e avançada maturação neurocomportamental (Clapp, Kim et al. 2002; Clapp 2003; Melzer, Schutz et al. 2010).

Em modelos animais, o nosso grupo observou que ratas gestantes treinadas em esteira (5 dias/semana, progressiva diminuição da duração 50 – 20 minutos/dia, a 40% do VO_{2max}) apresentaram um menor ganho de peso corporal e um aumento no consumo de oxigênio de repouso (VO_2 de repouso) (Amorim, dos Santos et al. 2009). Nos filhotes durante a lactação, foi observada uma melhora na ontogênese reflexa e na maturação física (Fidalgo, Macêdo et al. 2010; Falcão-Tebas, Bento-Santos et al. 2011). Os mecanismos subjacentes parecem se fundamentar em alterações na comunicação materno-fetal via placenta. Gestantes exercitadas (20 min/dia, 3-5 dias/semana, com intensidade a $55-60\%$ VO_{2max}) tiveram maior eficiência em interagir com o feto devido ao maior volume funcional placentário. Estima-se que o volume placentário de sangue seja maior na 20ª e 40ª semana de gestação em mulheres que praticavam exercício físico (caminhadas diárias a 60% do VO_{2max}) comparadas as não exercitadas (sedentárias). Outro mecanismo proposto é que o treinamento físico de intensidade leve/moderada aumenta o consumo de oxigênio de repouso. Sugere-se então, que uma maior quantidade de oxigênio e nutrientes possa ser destinada ao feto, podendo modular positivamente seu crescimento e desenvolvimento.

As repercussões da atividade física regular podem ser entendidas no contexto da plasticidade fenotípica (Leandro, Fidalgo et al. 2012). O balanço energético durante a gestação é um fator importante que afeta a relação entre nutrição materna e o peso ao nascer

(Leandro, Amorim et al. 2009). Mulheres subnutridas de comunidades rurais dos países em desenvolvimento têm cargas altas de atividade física (trabalho agrícola e atividades domésticas) e seus filhos apresentam baixo peso ao nascer (Rao, Kanade et al. 2003). Extrema carga de trabalho também tem sido associada ao aumento da taxa de aborto e bebês prematuros (Rao, Kanade et al. 2003). Por outro lado, atividade física de baixa intensidade e realizada sistematicamente está associada ao aumento do peso ao nascer mesmo em mulheres que passaram por privação dietética (Clapp 2006).

O nosso grupo tem utilizado o rato como modelo experimental para avaliar os efeitos moduladores da atividade física em animais submetidos à desnutrição perinatal (Fidalgo, Macêdo et al. 2010; Falcão-Tebas, Bento-Santos et al. 2011). Ratos cujas mães foram desnutridas (caseína 8%) durante a gestação e lactação e/ou treinadas (50, 30 e 20min/dia na 1ª, 2ª e 3ª semana respectivamente; 5 dias/semana, 4 semanas antes e 3 semanas durante a gestação, com intensidade de $\sim 40\%$ do VO_{2max}), foram avaliados quanto à parâmetros murinométricos e sensório-motores (Falcão-Tebas, Bento-Santos et al. 2011). Observamos que a desnutrição perinatal atrasa o crescimento somático e a maturação dos reflexos em animais. Todavia, filhotes de mães submetidas à desnutrição associada ao treinamento físico, tiveram o peso corporal, o comprimento naso-anal e a maturação de reflexos normalizados em relação aos seus controles apenas desnutridos (Falcão-Tebas, Bento-Santos et al. 2011). Utilizando o mesmo desenho experimental, observamos também que o treinamento físico na gestação atenuou os efeitos da desnutrição relativamente ao peso ao nascer, eixo latero-lateral e ântero-posterior do crânio (Fidalgo, Macêdo et al. 2010). Na vida adulta, os filhotes provindos de mães desnutridas e treinadas apresentaram uma menor expressão de leptina no músculo esquelético e concentrações plasmáticas normais de leptina quando comparados aos seus pares apenas desnutridos (Fidalgo, Falcão-Tebas et al. 2012).

Os mecanismos subjacentes parecem se fundamentar em alterações na comunicação materno-fetal via placenta (Clapp 2003; Clapp 2006). Gestantes exercitadas (20 min/dia, 3-5 dias/semana, com intensidade a $55-60\%$ VO_{2max}) apresentaram uma maior eficiência em interagir com o feto devido ao maior volume funcional placentário (Clapp, Kim et al. 2000). Estima-se que o volume placentário de sangue seja maior na 20ª e 40ª semana de gestação em mulheres exercitadas (60% do VO_{2max}) comparadas as não exercitadas (Thomas, Clapp et al. 2008). Outro mecanismo proposto é que o treinamento físico de intensidade leve/moderada aumenta o consumo de oxigênio de repouso mesmo diante da desnutrição (Amorim, dos Santos et al. 2009). Sugere-se então, que uma maior quantidade de oxigênio e nutrientes possa ser destinada ao feto, podendo modular positivamente seu crescimento e desenvolvimento

mesmo diante de uma menor demanda de nutrientes. Um estudo recente do nosso grupo demonstrou que ratas desnutridas na gestação apresentaram uma menor secreção de insulina e uma maior glicemia de jejum (Leandro, Fidalgo et al. 2012). Estes efeitos foram atenuados nas ratas desnutridas e treinadas consolidando o papel protetor do treinamento físico relativamente aos efeitos da desnutrição (Leandro, Fidalgo et al. 2012).

Amorim *et al* (2009) observaram um menor *catch up* de crescimento em filhotes adultos provindos de mães desnutridas/treinadas quando comparados aos seus pares apenas desnutridos. Ademais, aos 90 dias de idade, estes filhotes apresentaram um ganho de peso normal e indicadores de crescimento e desenvolvimento similares aos seus controles. Utilizando o mesmo modelo experimental, nós observamos que estes filhotes aos 30, 60 e 90 dias de idade apresentaram padrões normais relativamente à atividade locomotora no teste de “*open field*” (tempo de parada, potência, velocidade de reação, distância percorrida e número de paradas) [dados não publicados].

Embora os mecanismos subjacentes ainda não estejam totalmente estabelecidos, acredita-se que fatores epigenéticos também possam regular os efeitos benéficos do exercício físico. Por exemplo, o exercício físico estimula a desmetilação do DNA de fatores neurotróficos do encéfalo (BDNF-IV) e eleva os níveis de proteínas envolvidas na metilação e na expressão de RNAm, e aumenta a acetilação de histonas (Gomez-Pinilla, Zhuang et al. 2011). Caso estas alterações ocorram durante o período crítico do desenvolvimento, a atividade física assume importância fundamental no controle da transcrição gênica no contexto dos efeitos da desnutrição perinatal e da plasticidade. De acordo com os avanços do conhecimento sobre a origem desenvolvimentista da saúde e da doença e os fatores epigenômicos, os avanços do estudo da atividade física durante a gestação abrem novas possibilidades terapêuticas de baixo custo para atenuar os efeitos de transtornos nutricionais precoces.

Conclusão

O aumento da prevalência de doenças metabólicas na vida adulta tem sido associado aos fatores genéticos, aos fatores ambientais (estilo de vida assumido na infância e na adolescência) e aos fatores epigenéticos (estilo de vida materno). Em períodos críticos do desenvolvimento (gestação, lactação e primeira infância), o organismo reage aos desafios impostos pelo ambiente alterando a sua forma, estado, movimento ou padrão de atividade. Neste sentido, a falta ou o aumento do aporte nutricional durante estes períodos podem

resultar em alterações permanentes na estrutura e função de órgãos. Contudo, estes efeitos não assumem um caráter determinista, e a prática de atividade física durante a infância e adolescência assumem um papel importante na modulação do comportamento na vida adulta. Ademais, o nível de atividade física materno também está associado a adaptações fisiológica para a mãe (melhor função cardiovascular, ganho de peso limitado, diminuição do desconforto músculo-esquelético, dentre outros) e para o feto (melhor tolerância ao estresse, maior oxigenação feto-placentária, aumento da densidade de vilosidades na placenta e melhor aporte de nutrientes). Estas alterações são entendidas no contexto da plasticidade fenotípica, onde o organismo se adapta a uma ambiente precoce, alterando o seu fenótipo de forma a otimizar suas estratégias de reprodução e sobrevivência.



Objetivos

3.0. Objetivo Geral

Avaliar a influência do nível de atividade física voluntária das ratas antes e durante a gestação sobre a glicemia e ingestão alimentar materna, e a plasticidade fenotípica no crescimento somático e na ontogênese reflexa dos filhotes.

3.1. Objetivos Específicos:

- Avaliar o consumo alimentar, a glicemia sérica e o peso corporal das ratas;
- Analisar o hábito de atividade física voluntária das ratas a cada duas horas no ciclo escuro;
- Quantificar o gasto energético, a velocidade média e tempo percorrido em 24 horas de atividade física de acordo com o nível de atividade física;
- Analisar o crescimento somático durante a lactação dos filhotes;
- Avaliar a ontogênese de reflexos e a maturação das características físicas durante a lactação.



Hipótese

4.0 Hipótese

O fenótipo materno em termos de atividade física voluntária é estabelecido antes do acasalamento e modifica os padrões de crescimento e ontogênese dos reflexos da prole.



Materiais e Métodos

5. Materiais e Métodos

5.1. Animais:

Foram utilizados 35 ratas albinas da linhagem *Wistar* (peso corporal 220-260g, idade 90 dias provenientes da colônia do Departamento de Nutrição da UFPE. Os animais foram mantidos em biotério de experimentação, com temperatura de $23^{\circ}\text{C}\pm 2$, num ciclo invertido 12/12h [ciclo claro (18h00min às 06h00min) e ciclo escuro (06h00min às 18h00min)] e livre acesso à água e alimentação. As ratas nulíparas foram alojadas em gaiolas individuais de atividade física voluntária por 30 dias para adaptação e determinação do nível de atividade física. Posteriormente, os roedores foram colocadas em gaiola de polipropileno (33x40x17 cm) para o acasalamento e após a presença de espermatozoide na cavidade vaginal (Marcondes, Bianchi et al. 2002), as ratas foram recolocadas individualmente nas gaiolas de atividade física voluntária, permanecendo durante a gestação e lactação.

Após o parto a ninhada foi ajustada para oito filhotes (machos/fêmeas). Os filhotes foram avaliados durante a lactação. O manejo e os cuidados para com os animais seguiram as recomendações do COBEA. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de Animal do Centro de Ciência Biológicas da UFPE (Processo nº 23076.022745/2011-11) - Anexo A

5.2 Gaiola de Atividade Física Voluntária:

Foi elaborada uma gaiola de atividade física voluntária (GAFV) de acrílico com as seguintes dimensões: 27 cm de largura, 34 cm de altura e 61 cm de comprimento [Figura 1]. Em uma das extremidades foi posicionado um cicloergômetro com 27 cm de diâmetro, composto por acrílico e raios em aço inoxidável [Figura 2]. Acoplado a gaiola e ao cicloergômetro tem um sistema de monitoramento por sensor (ciclocomputador Cataye, model CC-VL810, Osaka, Japan) das grandezas físicas: distância percorrida (km), tempo (minutos), velocidade média e máxima (Km/h) e gasto calórico (em Kcal) [Figura 3].

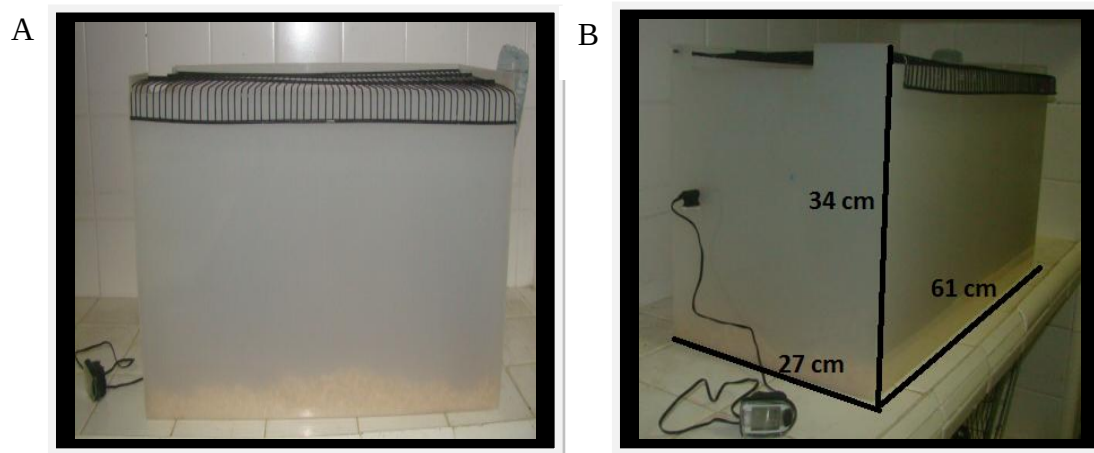


Figura 1. Gaiola da atividade física voluntária [1A] e dimensões [1B].

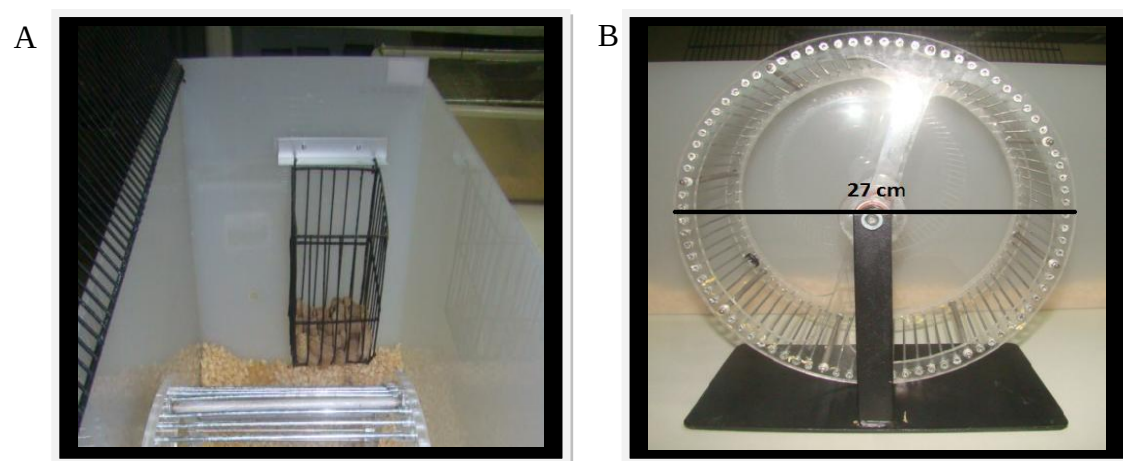


Figura 2. Gaiola de atividade física voluntária com cicloergômetro e comedouro (2A) e cicloergômetro fora da GAFV (B).

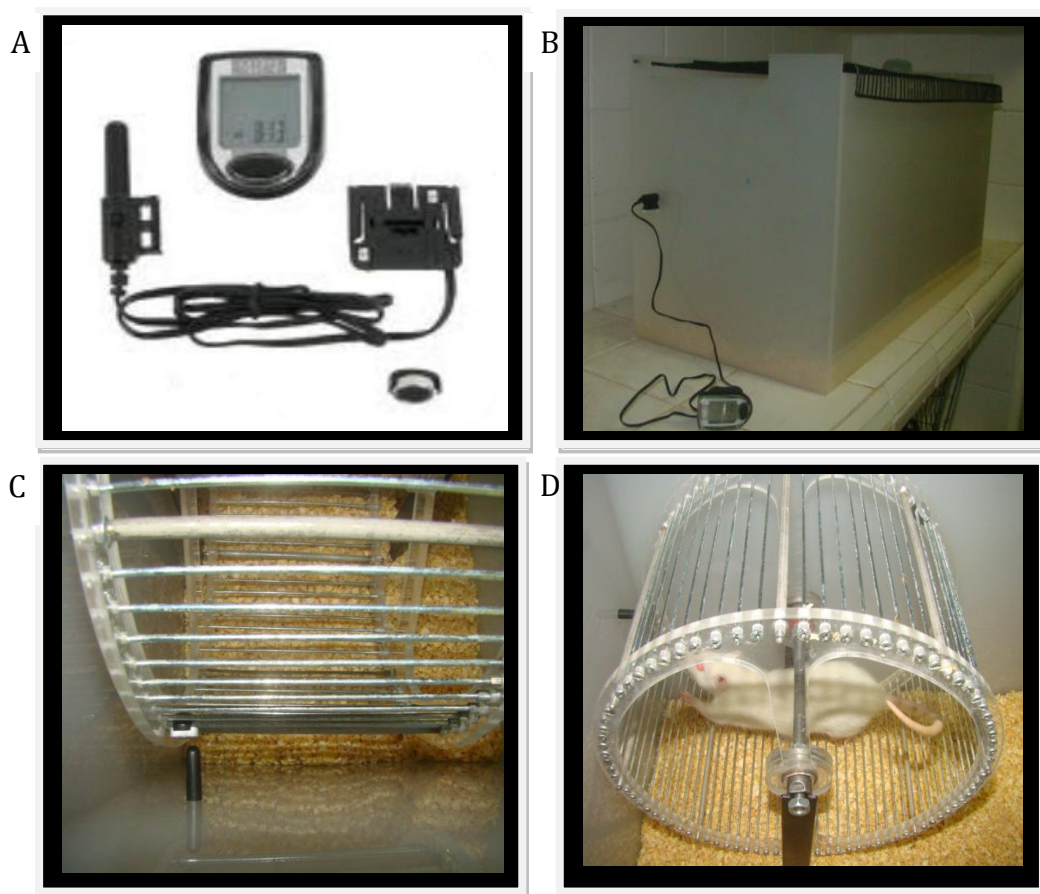


Figura 3: Esquema do funcionamento do ciclocomputador: Ciclocomputador com os sensores [Cataye, model CC-VL810, Osaka, Japan] (A); Posicionamento de um sensor na porção externa da GAFV, acoplado ao ciclocomputador (B); visão interna dos sensores, um acoplado ao cicloergômetro e outro a GAFV (C); Rata realizando a atividade física (D).

5.3. Protocolo de atividade física voluntária

Todas as ratas aos 90 dias (226 ± 0.8 g) de vida foram previamente colocadas nas gaiolas de atividade física voluntária individual por um período de 30 dias para a adaptação. A atividade física das ratas foi avaliada pela movimentação do cicloergômetro e quantificado através dos sensores acoplados na gaiola por meio das grandezas físicas [Figura 3].

Diariamente foram anotadas as grandezas físicas para: Distância percorrida (km), velocidade média (km/h), tempo percorrido (min) e estimativa do gasto calórico (kcal).

Estas grandezas foram utilizadas para classificar o nível de atividade física das ratas. Após o período de adaptação, todas as ratas foram colocadas para acasalar em gaiolas apropriadas para criação de animais em biotério, com os machos (1 macho: 2 fêmea). As ratas eram consideradas gestantes após apresentaram espermatozoides na lâmina microscópica pelo teste de esfregaço vaginal (Marcondes, Bianchi et al. 2002).

Posteriormente, todas as ratas gestantes eram recolocadas nas respectivas gaiolas de atividade física voluntária permanecendo até o final da lactação. Diariamente eram anotadas as grandezas físicas através do ciclocomputador. No 14º dia pós-parto o cicloergômetro era travado, impedindo a utilização pelos filhotes, pois estes já apresentavam a abertura dos olhos. Nesta data era finalizando o período de atividade física voluntária das ratas.

O grupo controle foi formado com ratas utilizando gaiolas apropriadas para roedores de polipropileno (33x40x17 cm). Os roedores do grupo controle foram submetidos ao período de adaptação, acasalamento, gestação e lactação, utilizando o mesmo padrão alimentar das ratas submetidas a gaiola de atividade física voluntária.

5.4 Determinação do Nível de Atividade Física

O nível de atividade física das ratas foi determinado pela distância percorrida, estimativa do gasto calórico e tempo de atividade diário durante o período de adaptação. A distância foi determinada por contagem do número de rotações, que foi calculado pela circunferência (84 cm) do cicloergômetro. A velocidade média foi calculada a partir de distância pelo o período de tempo percorrido. A circunferência e o diâmetro do cicloergômetro foram usados para calibrar o ciclocomputador e depois para calcular a velocidade média e a distância percorrida. O gasto calórico foi estimado integrando o valor calculado a partir da velocidade em cada segundo. Medidas de distância percorrida, velocidade média, tempo e calorias foram registradas diariamente durante todo o experimento. Durante o período de adaptação (quatro semanas), os hábitos de ratas foram registrados durante cada dia. A distância percorrida também foi registrada a cada duas horas (06h00min – 18h00min), porque os roedores têm hábitos noturnos; durante o período de luz (20h00min - 08h00min), a distância foi registrado no período total. No entanto, não foram registrados pelo menos duas horas, no início do período de luz (18h00min – 20h00min) e duas horas, no final do período

de luz (6h00-08h00). Um grupo inicial de dez mães foi utilizado num estudo piloto para estabelecer a média da atividade física voluntária diária para os ratos *Wistar*.

Para determinação do nível de atividade física voluntária, foi realizada a curva de distribuição normal e utilizado o desvio padrão como ponto de corte, pois este representa o grau de dispersão em relação à média cobrindo. Portanto, pela distribuição da distância, gasto calórico e tempo foram utilizando os escores -2DP e +2DP, que representa 95,45% da curva de Gauss, para classificar o nível de atividade física (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação dos grupos experimentais de acordo com a atividade física diária (distância percorrida, gasto calórico e tempo) no cicloergômetro.

Grupos experimentais	<i>n</i>	Distância percorrida (Km.dia ⁻¹)	Gasto Calórico (Km.s ⁻¹ .dia ⁻¹)	Tempo (min.dia ⁻¹)
Controle	4	0	0	0
Inativo	13	< 1.0	< 10.0	< 20.0
Ativo	10	>1.0< 5.0	>10.0< 40.0	>20.0< 120.0
Muito Ativo	7	>5.0	>40.0	>120.0

5.5. Dietas Experimentais:

As dietas foram elaboradas de acordo com as recomendações do American Institute of Nutrition (AIN) (Reeves, 1997). As ratas durante o período de adaptação na gaiola de atividade física voluntária receberam dieta AIN-93M para a fase de manutenção dos roedores, e após o diagnóstico de gestação passaram a consumir dieta AIN-93G até o fim da lactação, que consiste a fase de crescimento e reprodução destes animais (Reeves, 1997) – Tabela 2.

5.6. Grupos Experimentais

De acordo com o nível de atividade física das ratas, foram formados quatro grupos experimentais:

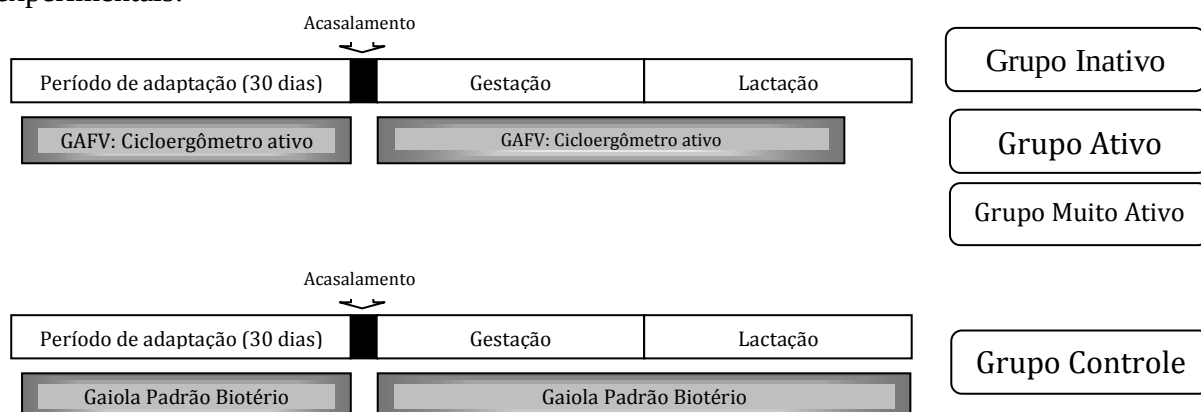


Tabela 2. Composição da dieta AIN-93G e AIN-93M.

Ingredientes	AIN-93G* g\100g	AIN-93M* g\100g
Amido de Milho (87% carboidratos), g	39,74	46,47
Caseína (proteína $\geq 80\%$), g	20,00	14,10
Amido dextrinizado (92% tetrasaccharides), g	13,20	15,50
Sacarose, g	10,00	10,00
Óleo de soja, g	7,00	4,00
Fibras, g	5,00	5,00
Mix de Mineral (AIN-93G-MX), g	3,50	3,50
Mix de Vitaminas (AIN-93-VX), g	1,00	1,00
L-metionina, g	0,30	0,18
Bitartarato de colina (41,1% de colina), g	0,25	0,25
Tert-Butylhydroquinone (TBHQ), g	0,014	0,008
Soma, g	100	100,0
Contribuição calórica dos macronutrientes		
Energia total (cal/g)	3,56	3,44
Proteínas	18%	14%
Lipídios	18%	11%
Carboidratos	64%	75%

*Reeves, 1997

5.7. Avaliação da Evolução Ponderal das ratas

A aferição do peso corporal foi realizada a cada três dias, iniciando no 1º dia até o 30º dia durante o período de adaptação. Após o diagnóstico da prenhez e pós-parto das ratas, estas continuaram a serem pesadas a cada 3 dias. O horário estabelecido para esta avaliação foi entre 5h30min e 6h00min. Foi utilizada uma balança eletrônica digital, marca Marte XL 500, classe II, capacidade máxima 500g (menor divisão 0,001g). Após o desmame os animais

foram avaliados através do percentual de ganho de peso, pela seguinte fórmula: $\% GP = [Peso \text{ do dia } (g) \times 100 / \text{Peso do } 1^{\circ} \text{ dia } (g)] - 100$ (Bayol, et al 2004).

5.8. Avaliação do consumo alimentar

A ingestão de alimentos pelas ratas foi mensurada a cada três dias pela diferença entre a quantidade de alimento fornecido e a sobra de ração neste intervalo, obedecendo a seguinte fórmula: $CA = RO - RR$, em que o CA = consumo alimentar, RO = Ração oferecida e RR = Ração rejeitada (Lopes De Souza *et al*, 2008).

O consumo alimentar foi avaliado entre 5h30min e 6h00min da manhã. Foi utilizada uma balança eletrônica digital, marca Marte XL 500, classe II, capacidade máxima 500g (menor divisão 0,001g).

5.9. Glicemia

Ao final do período de adaptação (30º dia) e no 3º, 7º, 14º e 20º dia após detectado a prenhez das ratas foi quantificado a glicemia. No dia anterior as seguintes datas as ratas foram colocadas em jejum às 20h, e nas 6h da manhã do dia seguinte foi realizado a coleta de uma alíquota de sangue através de uma pequena incisão na cauda do roedor. O sangue foi depositado em fita teste e analisado através do glicosímetro marca Accu Chek Active (Roche).

6.0 Análise nos Filhotes

- Avaliação da Evolução Ponderal

A aferição do peso corporal foi realizada a cada três dias, iniciando no 1º dia do nascimento ao 21º dia de vida (Final do período de lactação). O horário estabelecido para esta avaliação foi entre 14h às 15h. Foi utilizada uma balança eletrônica digital, marca Marte XL 500, classe II, capacidade máxima 500g (menor divisão 0,001g). Após o desmame os animais foram avaliados através do percentual de ganho de peso, pela seguinte fórmula: $\% GP = [Peso \text{ do dia } (g) \times 100 / \text{Peso do } 1^{\circ} \text{ dia } (g)] - 100$ (Bayol, et al 2004).



Figura 4. Procedimento de pesagem dos animais

- Avaliação do crescimento somático

A obtenção dessas medidas foi realizada diariamente às 13h da tarde, durante o período da lactação (1º ao 21º dia de vida) utilizando paquímetro digital Starrett®, com acurácia de 0,01mm para obtenção das medidas murinométricas do animal (Silva et al, 2006). Foram avaliados:

Comprimento da cauda (CC): o animal foi contido delicadamente com uma das mãos do pesquisador. Foi estendida a cauda do animal e marcado com uma caneta na mesa o início e fim da cauda. Essa medida foi depois realizada com o paquímetro.

Eixo latero-lateral do crânio (ELLC): Este eixo é representado pela linha imaginária perpendicular ao eixo longitudinal do crânio, dividindo os pavilhões auriculares ao meio. O pesquisador conteve o animal com uma das mãos, tendo a cabeça entre o dedo indicador e o polegar. Assim, com auxílio do paquímetro, procedeu-se a medida do eixo látero-lateral do Crânio.

Eixo ântero-posterior do crânio (EAPC): Para a medida do eixo ântero-posterior do crânio, se tomou como referência a linha média que vai da extremidade do focinho até o ponto de interseção com outra linha perpendicular imaginária. Essa linha passa tangencialmente às extremidades posteriores dos pavilhões auriculares. O pesquisador conteve o animal delicadamente mantendo a cabeça do animal entre os dedos indicadores e polegar. Procedeu então a medida com o auxílio do paquímetro.

Eixo longitudinal (EL): O eixo longitudinal foi medido contendo o animal delicadamente. Os dedos anular, médio e indicador do pesquisador comprimiram respectivamente as regiões dorso-anterior, dorso-posterior do corpo e a cauda animal de encontro à superfície da mesa. Em seguida realizaram-se marcas na mesa coincidentes com o focinho e a base da cauda do animal. Então, procedeu a medida com um paquímetro à distância, em cm, entre os pontos obtidos.

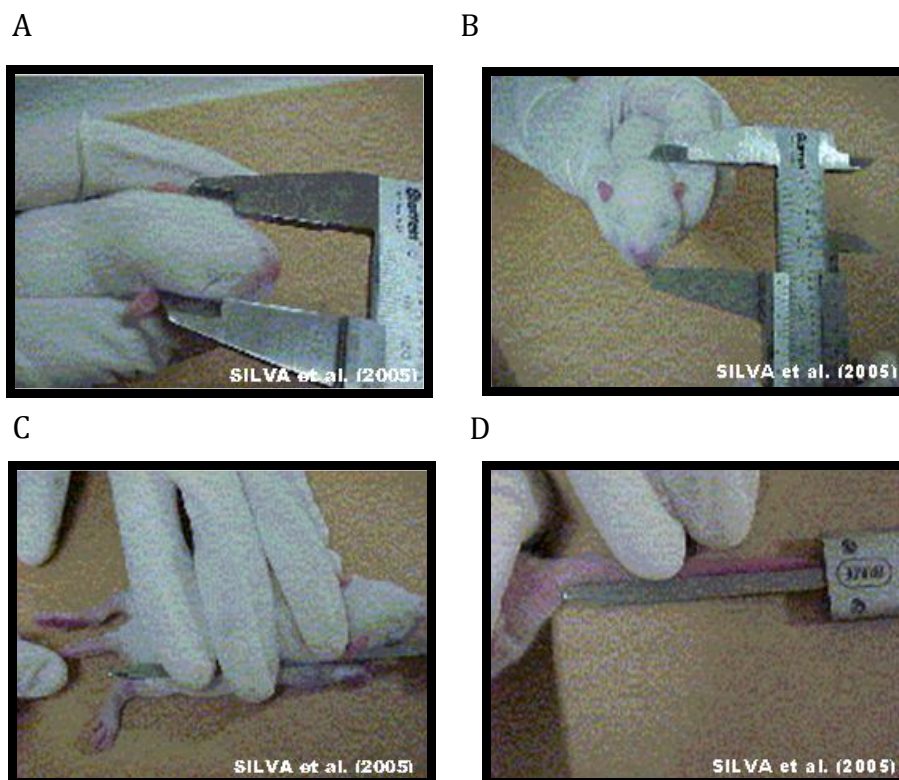


Figura 5. Procedimento da avaliação do crescimento somático do animal durante a fase de lactação A. Eixo latero-lateral do crânio (ELLC); B. Eixo ântero-posterior do crânio (EAPC); C. Eixo longitudinal (EL) e D. Comprimento da cauda (CC).

- Avaliação da maturação dos reflexos

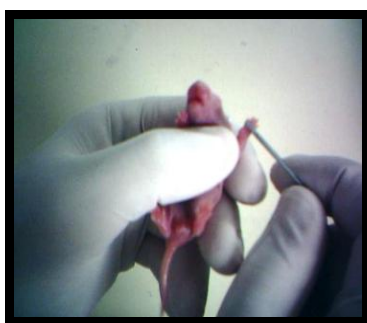
Foi analisado diariamente às 13 horas, o desenvolvimento sensório-motor, em cada animal dos diferentes grupos. A análise iniciou a partir do primeiro dia pós-natal (24h pós parto), através dos seguintes testes de reflexos adaptado de Fox, 1965:

- Prensão palmar (PP)
- Recuperação de decúbito (RD)
- Aversão ao precipício (AP)
- Colocação pelas vibrissas (CV)
- Geotaxia negativa (GN)
- Resposta ao susto (RS)
- Reação de edireitamento em queda livre (QL)

Para o dia da consolidação de cada reflexo acima mencionado, foi considerado o primeiro dia da sequência de três consecutivos de aparecimento completo da resposta reflexa esperada.

A avaliação do desenvolvimento sensório-motor será procedida com instrumentos elaborados ou existentes no laboratório, conforme a descrição a baixo:

Preensão Palmar (PP) – Utilizou-se um bastonete de metal, com aproximadamente 10 cm de comprimento por 1 mm de diâmetro. O animal foi segurado pelo dorso de modo que este se movimentasse o mínimo possível. Fez-se um leve toque na região palmar da pata dianteira esquerda de cada animal com o bastonete na posição vertical. A resposta foi considerada positiva quando não houver uma flexão rápida dos dedos após duas tentativas.



Fonte: Barros, 2006

Figura 6. Teste de preensão palmar dos filhotes durante a lactação

Recuperação de decúbito (RD) – Segurou-se o animal na região lateral deixando-o em decúbito dorsal sobre uma superfície plana. A resposta foi positiva, quando o neonato girou o corpo e assumiu a posição de decúbito ventral apoiado nas quatro patas, num tempo máximo de 10 segundos.

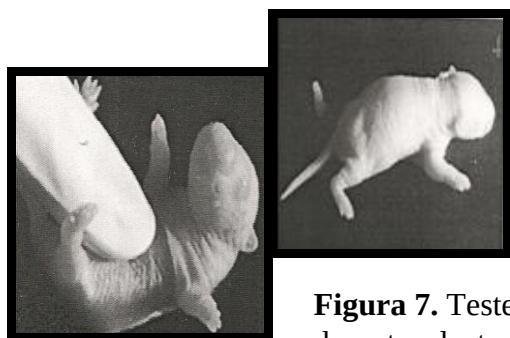


Figura 7. Teste de recuperação de decúbito nos filhotes durante a lactação

Fonte: Barros, 2006

Aversão ao precipício (AP) - O animal foi colocado com as patas dianteiras e a cabeça fora da borda de uma superfície plana e alta (mesa), de maneira a detectar o precipício. Considerou

resposta reflexa positiva quando o animal, no tempo máximo de 10 segundos, deslocou-se na posição de 90 graus do precipício, caracterizando a aversão.



Figura 8. Teste de aversão ao precipício nos filhotes durante a lactação

Colocação pelas vibrissas (CV) - O rato foi suspenso pela base da cauda com um apoio na região torácica, de tal forma que suas vibrissas pudessem tocar a borda de uma mesa. A resposta foi positiva, quando o animal, no tempo máximo de 10s, colocou as patas anteriores sobre a mesa e dando três passos em qualquer direção.



Figura 9. Teste de colocação pelas vibrissas nos filhotes durante a lactação

Fonte: Barros, 2006

Geotaxia Negativa (GN) - O animal foi segurado por 5 segundos e posteriormente solto no centro de uma rampa com a cabeça no sentido descendente. A rampa de 45° de inclinação é constituída de uma prancha de 34 x 24 cm, revestida com material antiderrapante (papel crepom). A resposta reflexa foi positiva quando o rato, num período máximo de 10 segundos, conseguisse girar o corpo até formar um ângulo acima de 45 graus, posicionando a cabeça no sentido ascendente.



Figura 10. Teste de Geotaxia negativa nos filhotes durante a lactação

Resposta ao susto (RS) - O rato foi submetido a apenas um estampido agudo, produzido pela percussão de um bastão metálico (12,5 cm de altura x 0,5 cm de diâmetro) sobre um recipiente também metálico e oco (8 cm de altura x 5 cm de diâmetro), a uma distância a 10 cm do animal. A resposta foi considerada positiva, quando ocorrer uma simultânea e rápida retração com imobilização involuntária do corpo do animal, característica de susto.

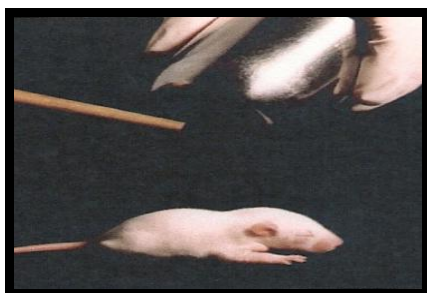


Figura 11. Teste de resposta ao susto nos filhotes durante a lactação

Reação de endireitamento em queda livre (QL) – O animal foi segurado pelas patas com o dorso voltado para baixo, a uma altura de 30 cm (uma régua de 30 cm perpendicular ao plano como referência). O animal posteriormente foi solto e observou-se sua queda livre sobre um leito de espuma sintética (28x10 cm). A resposta foi positiva, quando o animal girou completamente o corpo, voltando o ventre para baixo, caindo na superfície apoiado nas quatro patas.



Figura 12. Teste de endireitamento em queda livre nos filhotes durante a lactação

- Avaliação da maturação das características físicas

Cada animal dos diferentes grupos foi analisado diariamente, do 1º ao 21º dia pós-natal, quanto à maturação dos seguintes caracteres físicos: Abertura do pavilhão (APA) e do conduto auditivo (ACA), erupção dos incisivos superior (EIS) e inferior (EII) e abertura dos olhos (AO) (Smart and Dobbing, 1971). Quando foi constatado que o animal adquiriu as características físicas por três dias consecutivos, o primeiro foi considerado o dia de maturação. Estas características físicas foram observadas da seguinte forma:

- ⇒ Abertura do pavilhão e do conduto auditivo - Foi registrado o dia em que os dois orifícios auriculares, primitivamente obliterados se abriram (figura 13).
- ⇒ Abertura dos olhos e erupção incisiva superior e inferior - Foi registrado o dia em que ambos os olhos se encontrem abertos e com a presença de movimento palpebral; ainda, foi registrado o dia da erupção incisiva superior e inferior.

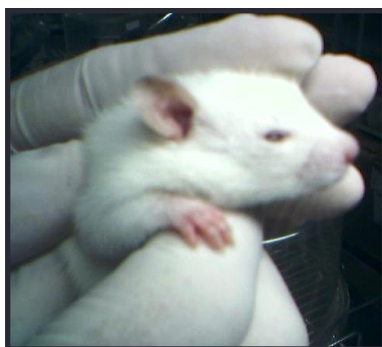


Figura 13: Conferência de abertura dos olhos (AO)

7.0. Análise Estatística

Medidas da distância percorrida, velocidade média, tempo, calorias consumo do peso corporal e da ingestão de alimentos das ratas são apresentados como média $\pm$ SEM. Cada ninhada de oito filhotes foi considerada uma amostra, e as análises estatísticas foram realizadas utilizando os valores médios de cada ninhada. As diferenças estatísticas entre os grupos (ativos x muito ativos) foram determinadas pelo teste t de Student e two-way repeated measures ANOVA para intra-grupos, seguido pelo teste post hoc de Bonferroni, quando apropriado. Para todas as características físicas e os testes de reflexo, os dados foram analisados por by one-way ANOVA seguida pelo teste post hoc de Tukey para comparações

múltiplas. Correlação de Pearson co-eficiente foi utilizado para correlacionar o ganho de peso com o número de filhotes nascidos por mãe. A significância foi fixada em $P < 0,05$. A análise dos dados utilizou o programa estatístico GraphPad Prism 5 ® (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA).



Resultados: Active maternal phenotype is established before breeding and leads offspring to align growth trajectory outcomes and reflex ontogeny

8. Active maternal phenotype is established before breeding and leads offspring to align growth trajectory outcomes and reflex ontogeny _____

Short-Title: Maternal voluntary physical activity and offspring development

1. Introduction

Maternal stimulus has been used to assess how organisms adapt to different ecological conditions and how they establish investment strategies on offspring during development (Well, 2033). A poor maternal nutrient environment early in life is considered a predisposing factor for the development of obesity, hypertension, diabetes type 2 and related diseases in adult offspring (Barker, 2001; Barker 2002; Fowden et al, 2006). Likewise, maternal high-fat milieu induced a higher body weight gain in mothers and their offspring developed larger adipocytes during growth, insulin resistance in muscle and adipocyte, and altered cholesterol profile at adulthood (Oliveira et al, 2011; Kruse et al, 2013). In rats, a controlled moderate to low-intensity exercise before and during gestation (5 days/week, 60 min/day, 40% to 70% of VO₂max) increased the mothers' resting oxygen consumption and altered growth trajectory of the offspring (Amorim et al, 2009).

In the offspring, differential ontogeny of physiological system, such as faster postnatal growth, childhood obesity or behavioral changes can be predicted by perinatal background (nutrition, drugs, stress and physical activity) (Barker, 2002). For example, faster postnatal growth is related with undernutrition during pregnancy (Burdge et al, 2008) and childhood obesity is related with maternal obesity and excessive body weight gain during pregnancy (Chung et al, 2013; Gaillard et al, 2013). Our previous studies have shown that maternal pharmacological manipulation of the serotonergic system is associated with delayed reflex ontogeny, growth retard, reduction of intraspecific aggression, and deficits in locomotor activity (Deiró et al, 2008; Deiró et al, 2006; Manhaes de Castro et al, 2001). Previous studies using animal models have shown that maternal physical training on a treadmill (5 days/week, progressive reduction of duration and intensity 50–20 min/day, 65–30% VO₂max) resulted in reduced body weight gain, insulin secretion, and high resting oxygen consumption (resting VO₂) and attenuated the delayed reflex ontogeny induced by undernutrition (Falcao-Tebas et al, 2012; Fidalgo et al, 2013; Leandro et al, 2012).

The biological phenomenon underlying those associations is termed phenotypic plasticity and refers to the ability of a phenotype associated with a single genotype to produce changes in the organism in terms of morphology, physiology and/or behavior in response to any environmental circumstances (West-Eberhard, 1998). In this context, it is plausible to consider maternal voluntary physical activity as a proactive prediction on the part of the mother in order to buffer an eventual injured growth trajectory on the part of the offspring. The term “voluntary physical activity” is used when locomotion is not related with survival or directly motivated by any external factor (Garland et al, 2009). In humans, voluntary physical activity affects the energetic cost and can be motivated by psychological (behavioral) or physical (sports and physical fitness) rewarding (Cumming et al, 2011). In animals, motivation for voluntary exercise can be measured by wheel running, which is rewarding and represent the classic self-motivated behavior (Garland et al, 2009).

Previous studies have reported the effects of maternal physical activity in rats (Bick-Sander et al, 2006; Kim et al, 2007; Rosa et al, 2012). For example, an enriched housing, including wheel running during pregnancy, transiently enhances memory and hippocampal neurogenesis in the offspring (Bick-Sander et al, 2006; Kim et al, 2007). Voluntary physical activity in the pregnant rat attenuated the loss of mineral bone over the pregnancy/lactation period (Rosa et al, 2012) and improved insulin sensibility in the adult offspring (Carter et al, 2013). It was also seen that maternal voluntary physical activity provided long-lasting protection from neuro degeneration and brain plasticity (Herring et al, 2014). However, less is known about the variation of the effects of physical activity according to the maternal fitness as well as the timing of the exercise during pregnancy (Clapp III et al, 2002; Amorim et al, 2009).

The animal models for voluntary exercise during pregnancy present a methodological limitation since dams are submitted to voluntary physical activity in the beginning of gestation without a representative period of physiological adaptation-induced exercise. Moreover, previous studies did not consider that maternal phenotype for physical exercise can vary according to the load of activity (distance traveled), intensity (average speed), frequency (hours per day or times per week) and duration (minutes per session) (Amorim et al, 2009). In addition, there is no information of a comprehensive description of the pattern of voluntary physical activity behaviors that are established before breeding, the consequences during pregnancy and lactation and the effects on earlier time points of ontogenesis of the offspring.

In the present study, our hypothesis was built on the theoretical model of phenotypic plasticity that considers the existence of an intraindividual variation which brings out the dual

influence of the environment and genes during development. Thus, maternal physical activity previously to pregnancy, as an environment responsible for variation in its phenotype over the time, enables the maternal investment on the energy stores during gestation. This strategy of investment will lead changes in the growth patterns and reflex ontogeny of the offspring. Hence, the main goal of this study was to classify dams according to the level of voluntary physical activity before breeding. In addition, we described the physical activity during pregnancy/lactation and the effects on growth trajectory and reflex ontogenesis of the offspring.

2. Material and methods

The experimental protocol was approved by the Ethical Committee of the Biological Sciences Center (protocol no. 23076.022745/2011-11), Federal University of Pernambuco, Brazil, and followed the Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals (Bayne, 1996).

2.1. Animals

Thirty-five 12-wk-old virgin female albino *Wistar* rats (*Rattus norvegicus*) were obtained from the Department of Nutrition, Federal University of Pernambuco, Brazil and were maintained at a room temperature of 22 ± 1 °C with a controlled light–dark cycle (dark 08.00 am–8.00 pm). Standard laboratory chow (Table 1) and water were given ad libitum according to the period of life: AIN-93G (gestation/lactation) and AIN-93M (maintenance) (Reeves et al, 1993). Special cages were built with a stainless steel wheel running and dams were allowed to run for a period of four weeks. After the period of adaptation (four weeks), females were placed into a standard cage and mated (1 female for 1 male) for a period of 2–4 days. Females had no access to the running wheel during mating. The day on which spermatozoa were present in a vaginal smear was designated as the day of conception, day 0 of pregnancy. Pregnant rats were then transferred to their original cages with free access to the running wheel throughout pregnancy, and up to postnatal day 15. Dam's bodyweight and food intake were measured twice a week during the four weeks before breeding, pregnancy and nursing. On postnatal day 1, litters were reduced to 8 pups per mother, ensuring only males per litter when possible. Eventually, litters were completed to 8 pups with 2–3 females when necessary. Wheels were locked on postnatal day 15 to prevent the pups from running and/or being injured. Pups from dams in the pilot study ($n = 10$) were not evaluated. Not all animals successfully performed the exercise required by their group. Two of the twelve-five

animals were excluded in the final analysis for failing to have eight or more live offspring (1 control and 1 very active). The litters of eight pups from each mother represent the sample that was evaluated: control (n=4); inactive (n=6); active (n = 6); very active (n = 7). The evaluation of physical features, growth, and reflex ontogeny of male pups was daily performed during the suckling period. The collection of behavioral data was performed under blind conditions.

2.2. Voluntary physical activity measurements

Female *Wistar* rats (initial body weight 226 ± 0.8 g) were singly housed into an acrylic cage (cage size: 34 cm height, 27 cm width and 61 cm length). A stainless steel wheel (27 cm diameter) was placed into the cage for running physical activity with food and water ad libitum. A wireless cyclocomputer (Cataye, model CC-AT200W, Colorado, USA) was attached in the wheel to calculate and display trip information, such as average speed, trip distance, trip time, total distance traveled, estimated calorie burned, and the current time. Distance was determined by counting the number of rotations, which was translated into the number of wheel circumferences passed. Speed was calculated from distance against lapsed time period. Wheel circumference and diameter (measured in millimeters) were used to calibrate the cyclocomputer and then to calculate average speed and distance traveled.

Calorie burned was estimated by integrating the value calculated from the speed in every second. Measurements of distance traveled, average speed, time and calorie consumption were daily recorded throughout the experiment. During the period of adaptation (four weeks), the habits of female rats were recorded during each day, and running distance in each 2 h (06.00 am to 06.00 pm) was registered. Because rodents have nocturnal habits, during the light period (8.00 pm to 8.00 am), distance was recorded in the total period (interval of 12 h). However, at least 2 h at the beginning of the light period (6.00 pm to 8.00 pm) and 2 h at the end of the light period (6.00 am to 8.00 am) were registered. An initial group of 10 dams was used in a pilot study to establish the median of daily voluntary physical activity for female *Wistar* rats. Daily distance traveled, time and estimated calorie burned were used to classify rats into different groups according to voluntary physical activity (inactive, active and very active). A control group (n = 5) with similar age and body weight was incorporated in the main study and individually housed in a standard dimension cage without running wheel apparatus. The characteristics of the experimental groups are shown in Table 2.

2.3. Mother's body weight and food intake

Mother's body weight and food consumption were recorded each three days throughout the experiment. Food consumption was determined by the difference between the amount of food provided at the onset of the dark cycle (06.00 h) and the amount of food remaining 48h later (Lopes de Souza et al, 2008). Body and food weights were recorded with a Marte Scale (AS-1000) with a 0.01-g accuracy.

2.4. Blood glucose measurements

Twelve hour fasting glycemia levels were evaluated in the last day of adaptation and weekly during gestation using blood samples from the tail vein of the rats, using a glucometer (Accu Check Advantage and Accutrend GCT) and the glucose oxidase method. The animals were fasted overnight.

2.5. Physical feature maturation and somatic growth of the offspring

The features were evaluated daily between 1.00 pm and 3.00 pm by the method of Smart and Dobbing (1971) during the suckling period, until maturation. The maturation age of a particular feature was defined as the day it was first observed. The day of the internal auditory conduit opening of both ears and eyes (i.e., when any visible break in the covering membrane of both eyes), and the eruption of the upper and lower incisors were recorded. Tail length (distance from tail tip to tail base), length of the laterolateral skull axis (distance between the ear holes) and length of the anteroposterior axis of the head (distance between snout and head-neck articulation) were measured with a digital caliper (Starrett®, Series 799, São Paulo, Brazil) with 0.01-mm precision. Somatic growth was assessed in terms of body weight and length measurements performed from the first to 21st postnatal days between 1.00 pm and 3.00 pm as follows: bodyweight of the pups was recorded three times a week throughout the experiment with a Marte scale with 100 mg precision. Bodyweight gain was calculated as follows: $\text{Percentage weight gain} = [\text{body weight (g)} \times 100 / \text{birth weight (g)}] - 100$. Body weight (in grams) was calculated by the gain of grams per day (g.day^{-1}) (Bayol et al, 2004).

2.6. Reflex testing

Daily examinations evaluating a spectrum of reflexologic tests (Table 3) (Dobbing and Hopewell, 1971) as indicators of neurologic development were conducted from the first to the 21st postnatal days. Reflex tests were conducted between 11.00 and 13.00 h. The time of the

appearance of each reflex was defined as the first day of its occurrence during a period of three consecutive days.

3. Statistical analyses

Measurements of distance traveled, average speed, time, estimated calorie burned body weight and food intake of mothers are presented as means $\pm$ S.E.M. Each litter of eight pups was considered one sample, and statistical analyses were performed by using the means $\pm$ S.E.M. of the litters into the experimental groups. Statistical differences between the groups (active $\times$ very active) were determined by Student's t test and two-way repeated measures ANOVA for intra-groups, followed by Bonferroni post hoc test when appropriate. For physical features and reflex testing, data were analyzed by one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test for multiple comparisons. Pearson's correlation coefficient was used to correlate body weight gain with number of pups born per mother. Significance was set at $P < 0.05$. Data analysis was performed using the statistical program GraphPad Prism 5® (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

4. Results

Daily distance traveled, average speed, time and estimated calorie burned of inactive, active and very active female rats were evaluated four weeks before mating, throughout pregnancy and at the first 15 days of nursing (Fig. 1A, B, C and D). The very active group showed a progressive increase in running distance, average speed, time and estimated calorie burned as the rats began the second week of adaptation. During the period of adaptation, the active group showed a less variation in the pattern of daily distance traveled (between 2 and 4 km/day) and average speed (between 2 and 3 km/h/day), but a progressive increase in the time and estimated calorie burned. Inactive dams showed no changes in their physical activity parameters. As pregnancy advanced, dams presented a reduced running distance per day in both groups and outcomes were similar to the inactive group. Maternal daily physical activity was almost inexistent in all groups during the first 15 days of nursing.

During the adaptation period (four weeks), running distance was recorded in each 2 h in order to follow the establishment of the habits (Fig. 2A, B, C and D). Indeed, during the first days of voluntary physical activity, both groups showed a regular distribution of running speed when the lights are off and more physical activity when the lights are on. At the second week, both groups increased the running distance during the period of lights off and the very active rats begin to show a high level of physical activity. At the last two weeks of adaptation,

both groups assumed a pattern of physical activity during the period of lights off with similar preference to do exercise between 10.00 am and 4.00 pm. During pregnancy and lactation, rats did not perform substantial physical activity, although distance traveled has been recorded in each 2 h (data not shown).

Bodyweight, food intake, bodyweight gain and basal glycemia were monitored during adaptation, pregnancy and lactation (Fig. 3A, B, C and D). During the adaptation period, the very active group showed a reduced bodyweight and increased food intake compared with the control, inactive and active groups. During gestation, both body weight and food intake were increased in the very active groups. Food intake was evaluated only until the second week of nursing because pups started to eat mother's diet. Although food intake was increased in the very active group, there were no differences among groups in terms of body weight. The active group showed a slight increase in bodyweight during the last days of lactation compared to the other groups. The very active group showed a higher bodyweight gain during the second week of the adaptation period and at the first week of gestation. Data were adjusted for the number of pups born to each dam [control, 12.0 (10–14); inactive, 11.5 (9–14); active, 12.5 (10–16); and very active, 11.0 (9–15); values expressed as median (minimum and maximum)]. Pearson's correlation coefficient between number of pups and gain of bodyweight of the mother was not significant ($r^2 = 0.14$, $P = 0.611$). In addition, basal glycemia was similar among groups in the last day of adaptation. However, the very active dams showed a progressive reduction in the basal glycemia since the 7th day of pregnancy while the other groups showed only at the 14th and 20th day of gestation (Fig. 3D).

Pups from dams in each experimental group were evaluated in terms of the appearance of physical features and reflex ontogenesis during the period of lactation. Pup evaluations were calculated by averaging pup characteristics per litter then taking each litter mean. There were no differences in delivery rates among groups (between 21 and 22 days), as well as the number of pups per litter was similar. Birth weight and physical features were not different among groups at the first 10 days of life (Fig. 4A, B, C, D, E, F and G). Pups from active dams were lighter than their pairs (Fig. 4A). At the last week of lactation, pups from the very active dams showed a higher percentage of body weight gain (Fig. 4B) and longitudinal axis (Fig. 4F) than the other groups. The body weight gain (in grams) between the 6th and 9th days of lactation was lower in pups from both the very active and active dams (Fig. 4C). Pups from the very active dams showed higher values of laterolateral axis of skull and tail length compared to their pairs (Fig. 4D and G).

The day of onset of ear opening, internal auditory conduct and eruption of lower incisor opening was earlier in pups from the very active dams (Fig. 5). This group also showed anticipation of the palmar grasp reflex (Fig. 6). On the other hand, righting, cliff drop avoidance and vibrissa placing reflexes were delayed in pups from the inactive, active and very active dams when compared to the control group. Negative geotaxis was delayed for pups from the very active mothers compared to the inactive group. Auricular startle was delayed only for pups from the active dams (Fig. 6).

5. Discussion

In the present study, we considered the existence of an individual variation in terms of active maternal phenotype previously to pregnancy, enabling the maternal investment on the energy stores during gestation. Physiologic and behavioral benefits of active life style for the non-pregnant rats are widely recognized in the literature including increased cardiorespiratory fitness, reduced stress and psychiatry diseases, reduced risk for metabolic disease and enhanced quality of life (Garber et al, 2011). During pregnancy, irrespective of the specific physiologically increased metabolic demands of the mother and fetus, maternal physical activity (walk at 3.2 km/h for 11.2 h/week, or cycling for 4.7 h/week) is associated to reduced risk of gestational diabetes mellitus and enhanced cardiorespiratory fitness, reduced body weight gain, reduced skeletal– muscular fatigue and swelling of the inferior limbs, and gestational hypertension (Melzer et al, 2010; Zavorsky and Longo, 2011). Here in we showed that maternal physical activity before pregnancy rebounded on growth trajectory and some parameters of reflex ontogenesis of the offspring as previously demonstrated in the literature (Amorim et al, 2009; Falcao Tebas et al, 2012; Melzer et al, 2010).

A representative sample of female rats with the same body weight and age was allowed to exercise freely in the running wheel for a period of 30 days before breeding, during gestation and at the first two weeks of lactation. A pilot study was initially performed for the classification of 3 well-defined groups (inactive, active and very active), which is summarized in Table 2. It must be noted that the choice to belong to those different groups was somewhat arbitrary, while rats did not receive any kind of external reward to do exercise. Indeed, the running wheel, per se, is rewarding for rodents and they are often motivated to run on for a long period of time (Sherwin, 1998). On the other hand, the presence of a running wheel into the cage was completely ignored by the inactive group throughout the experiments. However, differences in the daily distance traveled, average speed, time and estimated calorie burned were apparent when the active and very active female rats were compared before

mating. This clear division among groups in response to the same environmental conditions can be considered significant enough for speculations that there are intra-individual differences that can be a clue of genetics determinants. For very active rats, running in the wheel was so agreeable and rewarding that could have induced addiction in rodents by a neurobiological mechanism that includes both dopaminergic and endocannabinoid systems as demonstrated by previous studies (Garland et al, 2011; Brene et al, 2007; Werme et al, 2000; Keeney et al, 2008).

Voluntary physical activity in rodents has been measured almost exclusively by using only total revolutions (traveled distance) on the running wheel and the groups are divided in either active or sedentary (Bick-Sander et al, 2006; Kim et al, 2007; Carter et al, 2013; Herring et al, 2012). Our data showed a tied and direct description of operational delineations for the components of overall physical activity (running distance, average speed, time, and estimated calorie burned) of each group. The very active rats showed a progressive increase in those parameters of physical activity while the active rats were more constant. It is interesting to note that the very active females were lighter and eat more food than their pairs control and inactive. The energetic costs for the very active females are higher than the active groups, which means that the energy entering via food intake was balanced by the energy expended (physical activity) as confirmed by the previous study (Sherwin, 1998). Active females remained with their body weight gain and food intake in a very similar pattern than their pairs. Thus, the energetic balance can be transitorily modified by the intensity and duration of exercise especially if it is performed every day.

Exercise is a common and potent activator of the hypothalamic–pituitary adrenal (HPA) axis (Leandro et al, 2007). Both moderate physical training (Leandro et al, 2007; Leandro et al, 2006) and voluntary physical activity (Campbell et al, 2009) initially cause hyperactivation of the HPA axis, but these changes are completely restored after some weeks of exercise (Sasse et al, 2008). We showed that rats assumed a routine for physical activity during the hours throughout the day after two weeks of exercise. Also, they preferred to run around 3 or 4 h after the lights off. Rats began to run in the light period during the first week probably because this is a typical signal of alarm to a new environment mediated by high level of plasma corticosterone (Sasse et al, 2008). After 10 days, rats began to standardize their daily physical activity during dark cycle that can also be attributed to adaptation to a new environment mediated by physiological level of plasma corticosterone (Sasse et al, 2008). Fasting glucose concentration was not different following 4 weeks of voluntary physical activity among groups and this led us to suggest that the secretion of glucocorticoids reached

a physiological range. Indeed, mammalian circadian organization is governed by pacemaker neurons in the brain that communicate with oscillators in peripheral tissues and glucocorticoids act as strong entraining signals (Lu et al, 2002). This detailed description of the rhythmicity of voluntary physical activity will give strong support for experimental models of physical training for rats.

After the confirmation of pregnancy and during lactation, dams from both groups presented a reduced traveled distance per day, and groups performed less than 20 min/day of physical activity at the second week of gestation. In contrast, previous studies have reported an increased level of physical activity during pregnancy, with progressive reduction only in the last week of gestation (Rosa et al, 2012; Carter et al, 2013; Herring et al, 2012; Melzer et al, 2010). In most previous studies, rats were habituated to their physical activity cages for 2 weeks prior to commencing the gestation, which can be a short time to get physical fitness and physiological adaptations (Leandro et al, 2007). In this study, notwithstanding physical activity was reduced during pregnancy, long-lasting effects were seen in fasting glucose concentration and body weight gain in the very active and active dams when compared to their values before pregnancy. Our data are in accordance with previous studies that referred prior physical training as an environmental strategy that is able to improve cardiorespiratory fitness, muscular strength and metabolic profile in females even if they stop to do exercise during gestation (Clapp III et al, 2003; Clapp III et al, 2002).

Active maternal phenotype was able to influence growth trajectory outcomes and reflex ontogeny of the offspring. In terms of the investment on growth trajectory during lactation, pups from the active and very active mothers showed a higher percentage of body weight gain alongside higher longitudinal axis. In the present study, we did not measure the body composition and we are unable to affirm that higher body weight gain arises from body lean mass. However, previous study has seen that the offspring from the active mothers present a reduced fat mass, increased birth weight and body lean mass (Melzer et al, 2010). Pups from the very active mothers showed a reduced gain of body weight (in grams) but a higher tail length in the last three days of lactation. It suggests that maternal active phenotype invested carefully in terms of size proportion of some less metabolic compartments such as tail measurements. We suppose that a larger fraction of the body mass of pups from the very active dams consisted of structure rather than reserve that could generate an increased metabolic cost for the offspring once volume, surface area and length vary according to different power if we consider an allometric scaling exponent (Capellini et al, 2010). Scaling

of metabolic rates to body size using the allometric law and Kleiber's law are now being performed in our laboratory.

Maternal care during lactation plays an important role in the normal neurodevelopment and brain function and seems to influence neuroontogeny and physical features of the offspring (Deiro et al, 2006). In the present study, dams run for less than 20 min/day with a traveled distance not more than 1 km/day. It means that dams did not change their pattern of maternal care (primitive mammal behavior) in favor of their active life style (acquired environmental behavior). Even for the very active dams, which were suspected of addiction because of the high load of daily exercise, maternal care for pups was more important. It is interesting to note that even without physical activity, pups from the active and very active dams showed differences in some parameters of physical features and reflex ontogeny when compared to pups from the control and inactive dams. This nongenetic component of phenotype, which is critical for transducing environmental variation in offspring fitness, is termed “parental effects” (Mousseau, 1998). The majority of such effects are maternal, although paternal effects are also documented in those species where males provide parental care [48]. In animals, parental effects on egg size, schedules of growth and reproduction, immunity, sexuality, and behavior have all been documented (Mousseau, 1998). In the present study, we provide additional information about parental effects on early physical features and reflex ontogeny that can be modulated by earlier breeding.

6. Conclusion

In the present study, we demonstrated that active maternal phenotype is established before breeding and rats present intra-individual differences although with similar age, body weight and environmental stimulus (presence of the running wheel). The maternal investment on growth trajectory and reflex ontogeny of the offspring does not depend on physical activity during gestation/lactation but can be associated with physical activity before breeding. Thus, in the context of different rates of adaptation to active maternal phenotype, plasticity may be considered an important process, allowing mothers to fit ecological demand regardless to their genotype, influencing developmental profile of the offspring based on matrilineal experience.

Tables and Figure

Table 1
Composition of the diets.

Ingredients	AIN-93G [*] g\100 g	AIN-93M [*] g\100 g
Corn starch (87% carbohydrates), g	39.74	46.47
Casein (protein $\geq 80\%$), g	20.00	14.10
Dextrinized starch (92% tetrasaccharides), g	13.20	15.50
Sucrose, g	10.00	10.00
Soya oil, g	7.00	4.00
Cellulose, g	5.00	5.00
Mineral mixture (AIN-93G-MX) [*] , g	3.50	3.50
Vitamin mix (AIN-93-VX) [*] , g	1.00	1.00
L-Methionine, g	0.30	0.18
Choline bitartrate (41.1% choline), g	0.25	0.25
Tert-butylhydroquinone (TBHQ), g	0.014	0.008
Macronutrients		
Total energy (cal/g)	3.56	3.44
Protein	18%	14%
Lipids	18%	11%
Carbohydrates	64%	75%

* Reeves et al. [27].

Table 2
Experimental groups classified according to daily physical activity (distance traveled, estimated calorie burned and time) in the running wheel.

Experimental groups	n	Distance traveled (km/day)	Estimated calorie burned (km/s/day)	Time (min/day)
Control	5	0	0	0
Inactive	10	≤ 1.0	≤ 10.0	≤ 20.0
Active	8	$> 1.0 \leq 5.0$	$> 10.0 \leq 40.0$	$> 20.0 \leq 120.0$
Very active	12	> 5.0	> 40.0	> 120.0

Table 3
Description of the test reflexes.

Reflex	Stimulus	Response
Palmar grasp	A blunt instrument is stroked in the forepaw and fingers are flexed to grasp the instrument.	Fingers are not flexed to grasp the instrument.
Righting	Rat is placed on its supine position	Turns over to rest in the normal position (prone) with all four feet on the ground, in 10 s.
Free-fall righting (acceleration righting)	Rat held by the paws, back downwards, is dropped from 30 cm on a cotton wool pad	Turns body in mid-air, to land on all fours. All legs must be free of body on landing.
Negative-geotaxis	Rat placed with head downwards, on a 45° slope	Turns to face up the slope, at least 130°, in 10 s.
Cliff-avoidance	Rat put on edge of bench, with nose and forefeet just over edge	Withdrawal of head and both forefeet from edge, moving away from "cliff", in 10 s
Auditory-startle response	Sudden sound stimulus by percussion with a metallic stick in a metal surface	Body retraction, with a transitory immobility. The stimulus was given twice in each test, with an interval of 1 min.
Vibrissa-placing	Rat held by the tail, head facing an edge of bench, vibrissa just touching vertical surface.	Lifts head and extends forepaws in direction of the bench, making oriented "walking" movements to go far from the edge, in 10 s.

According to Dobbing and Hopewell [31].

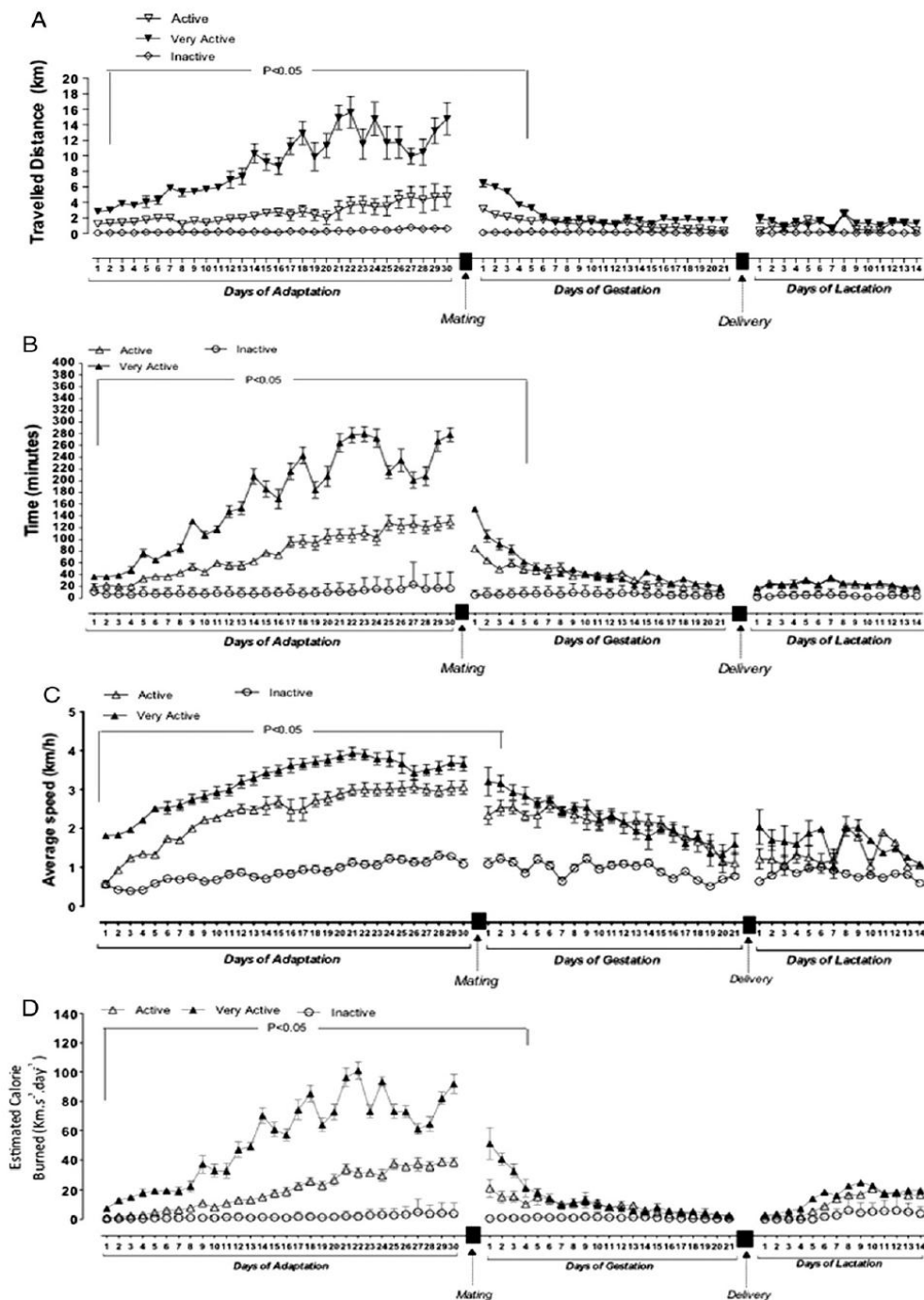


Fig. 1. Daily traveled distance in km (A), time in minutes (B), average speed in km/h (C) and estimated calorie burned (D) during 30 days of adaptation, gestation and lactation. During adaptation and gestation periods, groups were constituted by active ($n = 8$), inactive ($n = 10$) and very active ($n = 12$). During lactation, groups were constituted by active ($n = 6$), inactive ($n = 6$) and very active ($n = 7$). The values are presented as means $\pm$ S.E.M. * $P < 0.05$ using two-way ANOVA and Bonferroni's post hoc test.

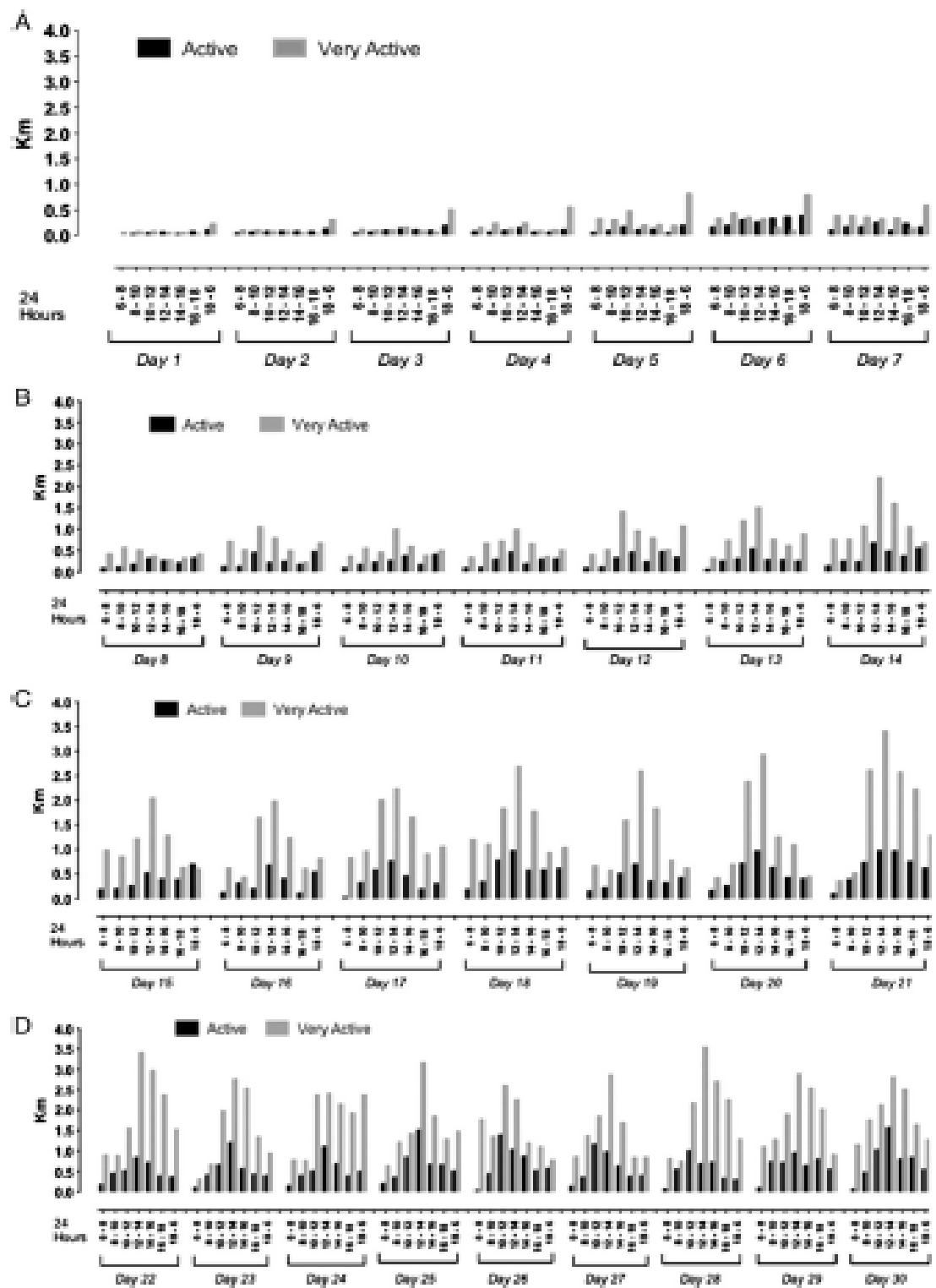


Fig. 2. Daily traveled distance (km) recorded in each 2 h. First week (A), second week (B), third week (C) and fourth week (D).

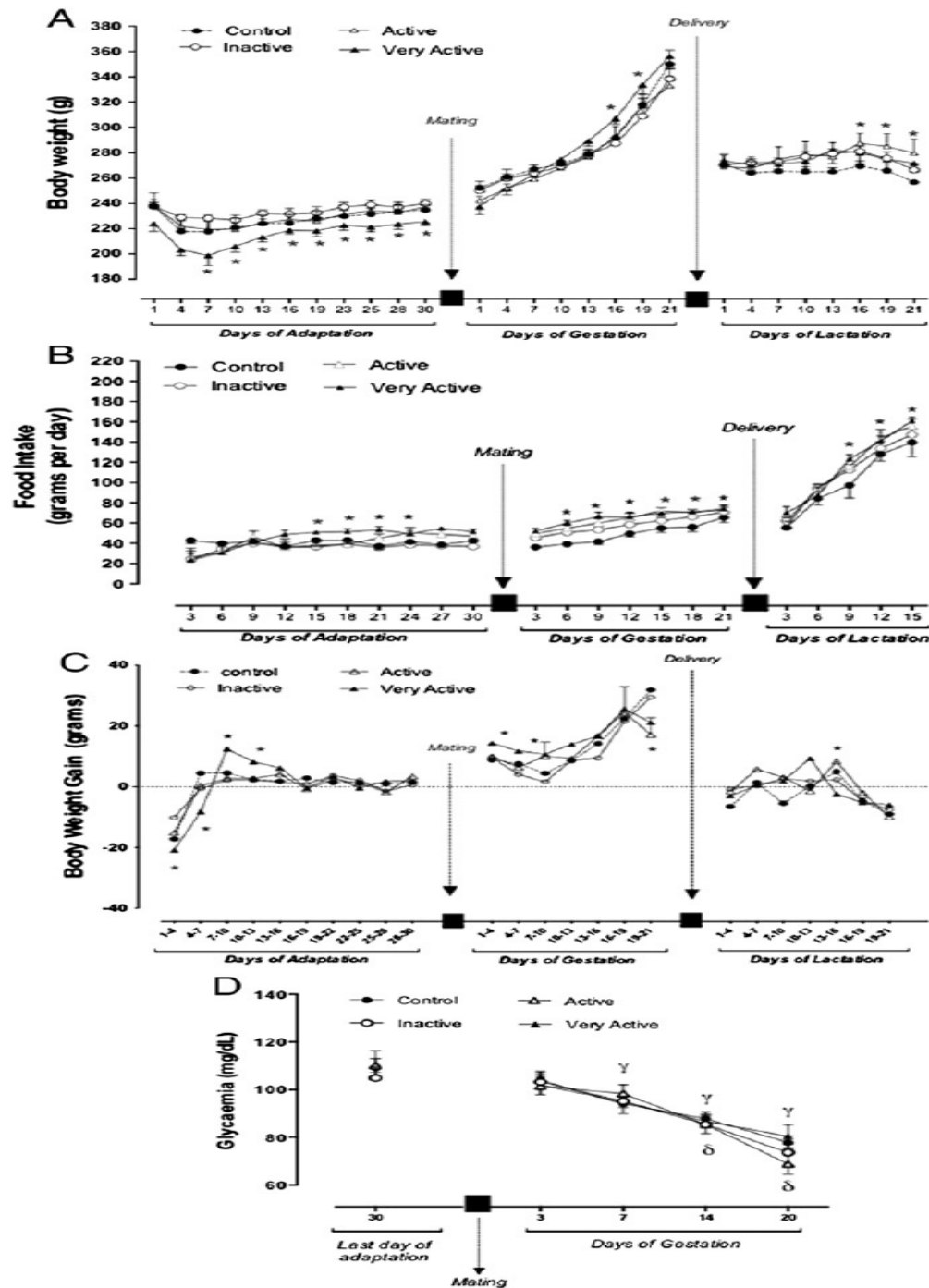


Fig. 3. Body weight in grams (A), food intake in grams per day (B) and body weight gain in grams (C) during 30 days of adaptation, gestation and lactation. Fasting glycemia inmg/dL (D) wasmeasured at last day of adaptation, 3rd, 7th, 14th, and 20th days of gestation. During adaptation and gestation periods, groups were constituted by control (n=5), inactive (n=10), active(n=8) and very active (n=12). During lactation, groups were constituted by control (n=4), inactive (n=6), active (n=6) and very active (n=7). The values are presented as means+ S.E.M. *P b 0.05 vs control using two-way ANOVA and Bonferroni's post hoc test. Intra-group analysiswas used to compare 3rd, 7th, 14th, and 20th days of gestation with values at last day of adaptation. δ P b 0.05 for active, inactive and control groups and γ P b 0.05 for very active group using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

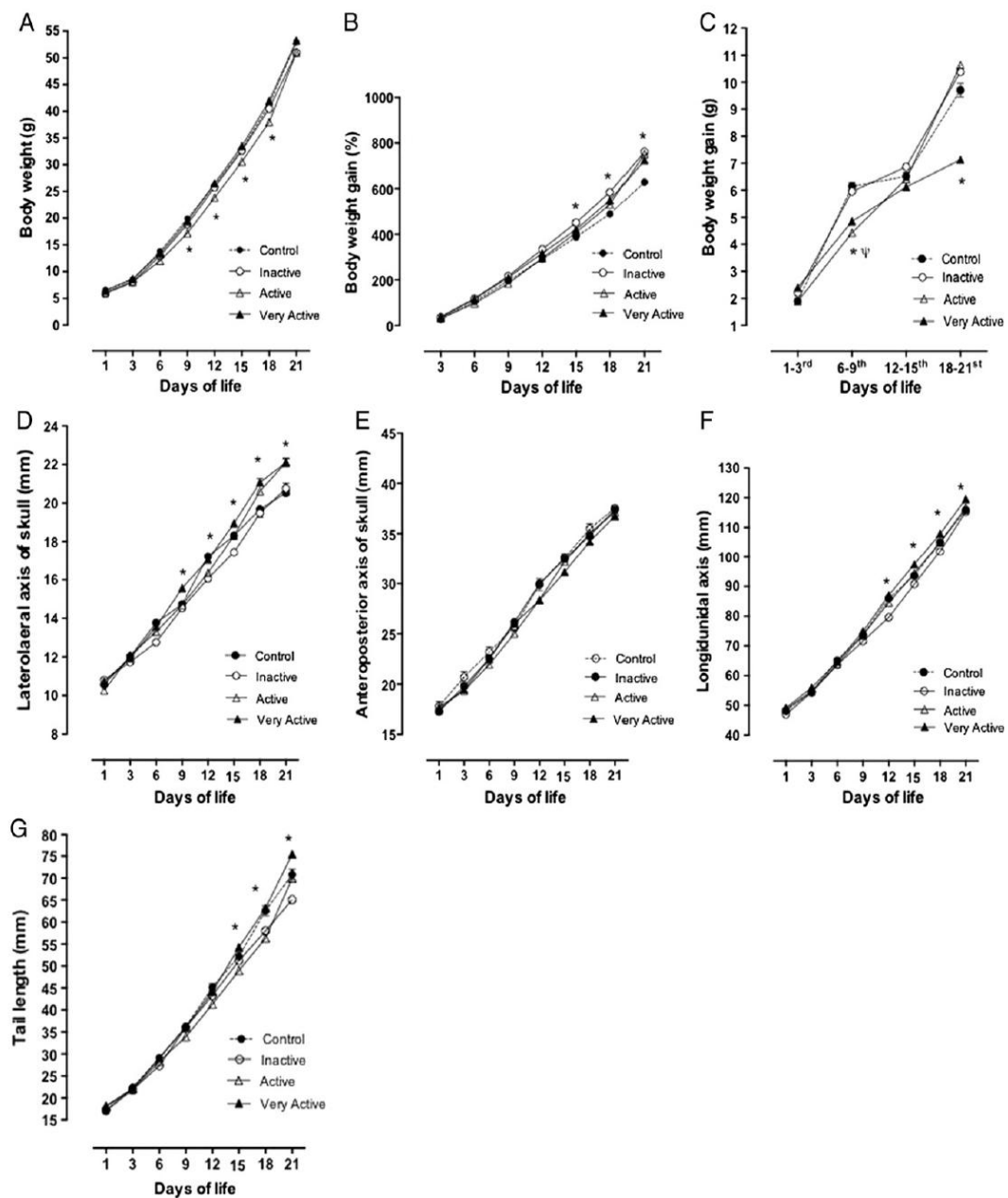


Fig. 4. Body weight in grams (A), body weight gain (%) (B), body weight gain in grams (C), latero-lateral axis of skull in millimeter (D), anteroposterior axis of skull in millimeter (E), longitudinal axis in millimeter (F) and tail length in millimeter (G) during lactation. Litters according to mother's voluntary physical activity constituted groups: control (n=4), inactive (n = 6), active (n = 6) and very active (n = 7). The values are presented as means+ S.E.M. *P < 0.05 very active vs control and ψ P < 0.05 active vs control using two-way ANOVA and Bonferroni's post hoc test.

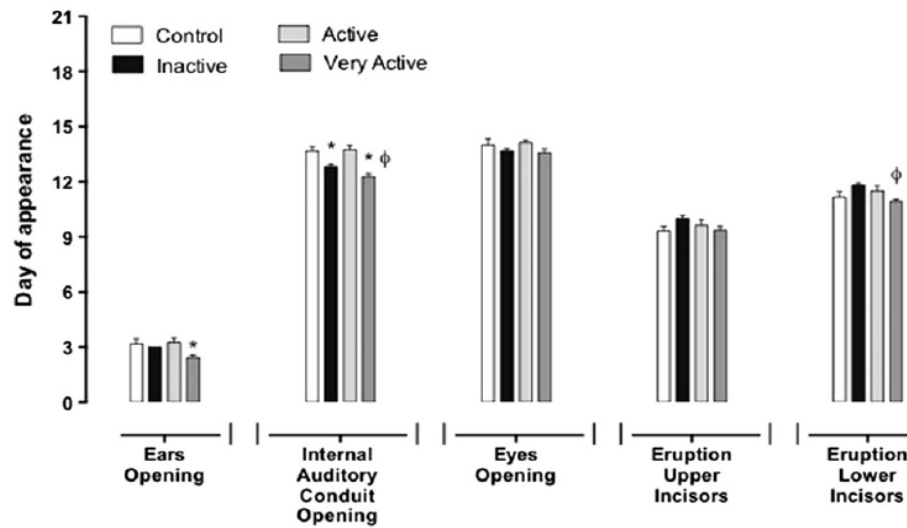


Fig. 5. Physical features of litters according to mother's voluntary physical activity constituted groups: control (n=4), inactive (n=6), active (n=6) and very active (n=7). The values are presented as means $\pm$ S.E.M. *P $\leq$ 0.05 vs control and ϕ P $\leq$ 0.05 vs inactive using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

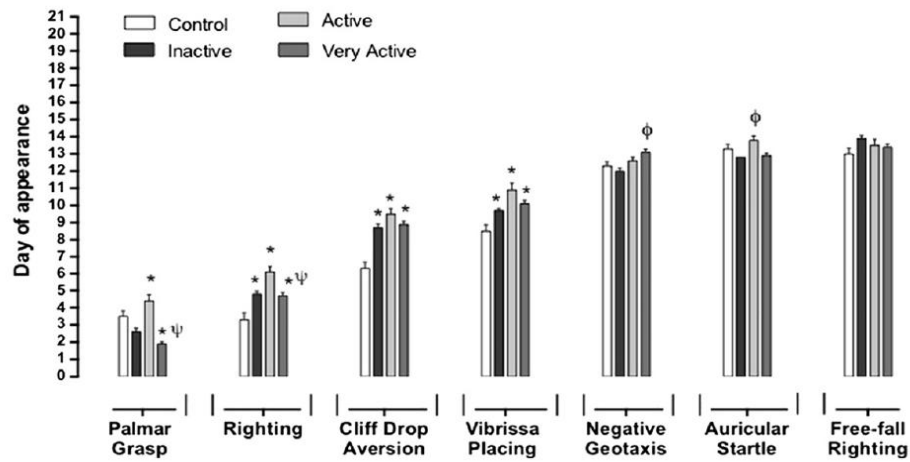


Fig. 6. Reflex ontogeny of litters according to mother's voluntary physical activity constituted groups: control (n=4), inactive (n=6), active (n=6) and very active (n=7). The values are presented as means+ S.E.M. *P $\leq$ 0.05 vs control and ϕ P $\leq$ 0.05 vs inactive and ψ P $\leq$ 0.05 vs active using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.



Considerações Finais

9. Considerações finais e Perspectivas

Perspectivas

Ao término deste trabalho foram levantadas novas hipóteses que levam a continuação deste e de mais estudos nesta temática:

- Analisar os efeitos da desnutrição e da atividade física voluntária na vida perinatal sobre os parâmetros de crescimento somático e ontogênese dos reflexos.
- Analisar os efeitos da dieta hiperlipídica e da atividade física voluntária na vida perinatal sobre os parâmetros de crescimento somático e ontogênese dos reflexos.
- Avaliar a influência da atividade física voluntária materna sobre os padrões bioquímicos (o teste de tolerância à glicose e a insulina, e a concentração plasmática de insulina, leptina e taxas lipídicas);
- Estudar o efeito da atividade física voluntária materna associada ou não a desnutrição sobre os filhos na idade adulta com relação ao metabolismo oxidativo do músculo sóleo, tecido adiposo e fígado por meio da expressão das proteínas finais da cascata de sinalização intracelular da insulina (AKT, PKC ζ e GLUT4).

Conclusão

Este é um dos primeiros estudos que avalia a atividade física através do comportamento natural do animal correlacionado com as alterações fisiológicas impostas pela gestação e lactação. Constatamos que cada animal apresenta um comportamento ou um padrão diferente de atividade física voluntária e que este pode promover mudanças, previamente à gestação, no fenótipo materno e este transferido aos seus descendentes.

Assim, a atividade física materna antes da gravidez promoveu efeitos positivos sobre trajetória de crescimento e ontogênese reflexa da prole. Neste contexto, os diferentes níveis de atividade física voluntária antes da gestação das ratas promoveram alterações no fenótipo maternal, e esta plasticidade pode ser considerada um processo benéfico que influencia o perfil de desenvolvimento da descendência.



Referências

Referências

ACOG committee opinion. Exercise during pregnancy and the postpartum period. Number 267, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 77, n. 1, p. 79-81, Apr 2002.

ALBUQUERQUE, D. et al. Assessment of obesity and abdominal obesity among Portuguese children. **Acta medica portuguesa**, v. 25, n. 3, p. 169-73, May-Jun 2012.

AMORIM, M. F. et al. Can physical exercise during gestation attenuate the effects of a maternal perinatal low-protein diet on oxygen consumption in rats? **Exp Physiol**, v. 94, n. 8, p. 906-13, Aug 2009a.

_____. Can physical exercise during gestation attenuate the effects of a maternal perinatal low-protein diet on oxygen consumption in rats? **Experimental physiology**, v. 94, n. 8, p. 906-13, Aug 2009b.

BARCHUK, A. R. et al. Molecular determinants of caste differentiation in the highly eusocial honeybee *Apis mellifera*. **BMC developmental biology**, v. 7, p. 70, 2007.

BARKER, D. J. The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. **Ciba Found Symp**, v. 156, p. 3-10; discussion 10-6, 1991.

BARKER, D. J. et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. **BMJ**, v. 301, n. 6746, p. 259-62, Aug 4 1990.

BARKER, D. J. et al. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. **Int J Epidemiol**, v. 31, n. 6, p. 1235-9, Dec 2002.

BARKER, D. J. et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. **The New England journal of medicine**, v. 353, n. 17, p. 1802-9, Oct 27 2005.

BARRETO-MEDEIROS, J. M. et al. Malnutrition during brain growth spurt alters the effect of fluoxetine on aggressive behavior in adult rats. **Nutritional neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 49-52, Feb 2004.

BARRETO MEDEIROS, J. M. et al. Early malnourished rats are not affected by anorexia induced by a selective serotonin reuptake inhibitor in adult life. **Nutritional neuroscience**, v. 5, n. 3, p. 211-4, Jun 2002.

BARROS, K. M. et al. A regional model (Northeastern Brazil) of induced mal-nutrition delays ontogeny of reflexes and locomotor activity in rats. **Nutritional neuroscience**, v. 9, n. 1-2, p. 99-104, Feb-Apr 2006.

BATESON, P. et al. Developmental plasticity and human health. **Nature**, v. 430, n. 6998, p. 419-21, Jul 22 2004.

BAULDRY, S. et al. A life course model of self-rated health through adolescence and young adulthood. **Social science & medicine**, v. 75, n. 7, p. 1311-20, Oct 2012.

BAYOL, S. et al. The influence of undernutrition during gestation on skeletal muscle cellularity and on the expression of genes that control muscle growth. **Br J Nutr**, v. 91, n. 3, p. 331-9, Mar 2004.

BEUNEN, G. P. et al. Physical activity and growth, maturation and performance: a longitudinal study. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 24, n. 5, p. 576-85, May 1992.

BIELEMANN, R. M. et al. Objectively Measured Physical Activity in Children from a Southern Brazilian City: A Population-Based Study. **Journal of physical activity & health**, Dec 3 2012.

BRINGOLF-ISLER, B. et al. Assessment of intensity, prevalence and duration of everyday activities in Swiss school children: a cross-sectional analysis of accelerometer and diary data. **The international journal of behavioral nutrition and physical activity**, v. 6, p. 50, 2009.

BRUCE, K. D.; HANSON, M. A. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. **J Nutr**, v. 140, n. 3, p. 648-52, Mar 2010.

CLAPP, J. F. Effects of Diet and Exercise on Insulin Resistance during Pregnancy. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 4, n. 2, p. 84-90, Summer 2006.

CLAPP, J. F., 3RD. The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and feto-placental growth. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 110 Suppl 1, p. S80-5, Sep 22 2003a.

_____. The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and feto-placental growth. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 110 Suppl 1, p. S80-5, Sep 22 2003b.

CLAPP, J. F., 3RD et al. Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth. **Am J Obstet Gynecol**, v. 183, n. 6, p. 1484-8, Dec 2000.

CLAPP, J. F., 3RD et al. Continuing regular exercise during pregnancy: effect of exercise volume on fetoplacental growth. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 186, n. 1, p. 142-7, Jan 2002.

COSTA-SILVA, J. H. et al. Chronic undernutrition alters renal active Na⁺ transport in young rats: potential hidden basis for pathophysiological alterations in adulthood? **Eur J Nutr**, v. 48, n. 7, p. 437-45, Oct 2009.

DANNER, F. W. A national longitudinal study of the association between hours of TV viewing and the trajectory of BMI growth among US children. **Journal of pediatric psychology**, v. 33, n. 10, p. 1100-7, Nov-Dec 2008.

DE ONIS, M. et al. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. **Public Health Nutr**, v. 9, n. 7, p. 942-7, Oct 2006.

DOS SANTOS OLIVEIRA, L. et al. Early weaning programs rats to have a dietary preference for fat and palatable foods in adulthood. **Behavioural processes**, v. 86, n. 1, p. 75-80, Jan 2011.

DULLOO, A. G. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 22, n. 1, p. 155-71, Feb 2008.

FALCÃO-TEBAS, F. et al. Maternal low protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats. **British Journal of Nutrition**, in press 2011.

FALCAO-TEBAS, F. et al. Maternal low-protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats. **The British journal of nutrition**, v. 107, n. 3, p. 372-7, Feb 2012.

FIDALGO, M. et al. Programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal protein restriction during gestation and lactation are attenuated by maternal moderate-low physical training. **The British journal of nutrition**, p. 1-8, May 1 2012.

FIDALGO, M. et al. Efeito do treinamento físico e da desnutrição durante a gestação sobre os eixos cranianos de ratos neonatos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 16, p. 441-444, 2010.

FREITAS-SILVA, S. R.; MANHAES-DE-CASTRO, R.; PEROT, C. Is the maturation of monosynaptic stretch reflex in rats affected by neonatal malnutrition? **Nutritional neuroscience**, v. 11, n. 5, p. 207-12, Oct 2008.

GARBER, C. E. et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 7, p. 1334-59, Jul 2011.

GINTER, E.; SIMKO, V. Global prevalence and future of diabetes mellitus. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 771, p. 35-41, 2012.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; BEEDLE, A. S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. **American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council**, v. 19, n. 1, p. 1-19, Jan-Feb 2007.

GODFREY, K. M.; GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. **Trends Endocrinol Metab**, v. 21, n. 4, p. 199-205, Apr 2010.

GOMEZ-PINILLA, F. et al. Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. **Eur J Neurosci**, v. 33, n. 3, p. 383-90, Feb 2011.

GUIJARRO DE ARMAS, M. A. et al. [Prevalence of metabolic syndrome in a population of obese children and adolescents]. **Endocrinol Nutr**, v. 59, n. 3, p. 155-9, Mar 2012.

HACK, M. et al. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 154, n. 7, p. 725-31, Jul 2000.

HAHN, M.; DAMBACHER, S.; SCHOTTA, G. Heterochromatin dysregulation in human diseases. **J Appl Physiol**, v. 109, n. 1, p. 232-42, Jul 2010.

HALES, C. N.; BARKER, D. J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, n. 7, p. 595-601, Jul 1992.

_____. The thrifty phenotype hypothesis. **Br Med Bull**, v. 60, p. 5-20, 2001.

HALLAL, P. C. et al. Infancy and childhood growth and physical activity in adolescence: prospective birth cohort study from Brazil. **The international journal of behavioral nutrition and physical activity**, v. 9, p. 82, 2012.

HALLAL, P. C. et al. Early determinants of physical activity in adolescence: prospective birth cohort study. **BMJ**, v. 332, n. 7548, p. 1002-7, Apr 29 2006.

IBGE, I. B. D. G. E. E.-. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008 - 2009. 2010.

KUMON, M. et al. Maternal dietary restriction during lactation influences postnatal growth and behavior in the offspring of mice. **Neurochem Int**, v. 57, n. 1, p. 43-50, Aug 2010.

LANGLEY-EVANS, S. C. et al. Protein restriction in the pregnant mouse modifies fetal growth and pulmonary development: role of fetal exposure to {beta}-hydroxybutyrate. **Exp Physiol**, v. 96, n. 2, p. 203-15, Feb 2011.

LEANDRO, C. G. et al. Pode a atividade física materna modular a programação fetal induzida pela nutrição? **Revista de Nutrição**, v. 22, p. 559-569, 2009.

LEANDRO, C. G. et al. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 5, p. 343-348, 2007.

LEANDRO, C. G. et al. Maternal Moderate Physical Training during Pregnancy Attenuates the Effects of a Low-Protein Diet on the Impaired Secretion of Insulin in Rats: Potential Role for Compensation of Insulin Resistance and Preventing Gestational Diabetes Mellitus. **Journal of biomedicine & biotechnology**, v. In Press, 2012.

LEE H-H, KIM H, LEE J-W, KIM Y-S, YANG H-Y, CHANG H-K, LEE T-H, SHIN M-C, LEE M-H, SHIN M-S, PARK S, BAEK S, KIM C-J. Maternal swimming during pregnancy enhances short-term memory and neurogenesis in the hippocampus of rat pups. **Brain Dev**, v.28, p:147–154, 2006.

LOPES DE SOUZA, S. et al. Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake. **The European journal of neuroscience**, v. 27, n. 6, p. 1400-8, Mar 2008.

LUZARDO, R. et al. Metabolic programming during lactation stimulates renal Na⁺ transport in the adult offspring due to an early impact on local angiotensin II pathways. **PLoS One**, v. 6, n. 7, p. e21232, 2011.

MACHADO RODRIGUES, A. M. et al. Confounding effect of biologic maturation on sex differences in physical activity and sedentary behavior in adolescents. **Pediatric exercise science**, v. 22, n. 3, p. 442-53, Aug 2010.

MALINA, R. M. Physical growth and biological maturation of young athletes. **Exercise and sport sciences reviews**, v. 22, p. 389-433, 1994.

MARCONDES, F. K.; BIANCHI, F. J.; TANNO, A. P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. **Braz J Biol**, v. 62, n. 4A, p. 609-14, Nov 2002.

MARTINEZ-GOMEZ, D. et al. The role of physical activity and fitness on the metabolic syndrome in adolescents: effect of different scores. The AFINOS Study. **Journal of physiology and biochemistry**, v. 65, n. 3, p. 277-89, Sep 2009.

MELLO, R. R. et al. Predictive factors for neuromotor abnormalities at the corrected age of 12 months in very low birth weight premature infants. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 67, n. 2A, p. 235-41, Jun 2009.

MELZER, K. et al. Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes. **Sports Med**, v. 40, n. 6, p. 493-507, Jun 1 2010.

MESQUITA, F. F.; GONTIJO, J. A.; BOER, P. A. Maternal undernutrition and the offspring kidney: from fetal to adult life. **Braz J Med Biol Res**, v. 43, n. 11, p. 1010-8, Nov 2010.

MITCHELL, J. A. et al. Time spent in sedentary behavior and changes in childhood BMI: a longitudinal study from ages 9 to 15 years. **International journal of obesity**, v. 37, n. 1, p. 54-60, Jan 2013.

MORRIS, T. J. et al. Transcriptional profiling of rats subjected to gestational undernourishment: implications for the developmental variations in metabolic traits. **PLoS One**, v. 4, n. 9, p. e7271, 2009.

MOURA-DOS-SANTOS, M. et al. Permanent deficits in handgrip strength and running speed performance in low birth weight children. **American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council**, v. 25, n. 1, p. 58-62, Jan-Feb 2013.

NADER, P. R. et al. Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 300, n. 3, p. 295-305, Jul 16 2008.

OBEID, J. et al. Physical activity in Ontario preschoolers: prevalence and measurement issues. **Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme**, v. 36, n. 2, p. 291-7, Apr 2011.

OZANNE, S. E.; HALES, C. N. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. **Nature**, v. 427, n. 6973, p. 411-2, Jan 29 2004.

OZANNE, S. E. et al. Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression. **Diabetologia**, v. 48, n. 3, p. 547-52, Mar 2005.

PARK, M. H. et al. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. **Obes Rev**, Jun 26 2012.

RAIAH, M.; TALHI, R.; MESLI, M. F. [Overweight and obesity in children aged 6-11 years: prevalence and associated factors in Oran]. **Sante publique**, v. 24, n. 6, p. 561-71, Nov-Dec 2012.

RAO, S. et al. Maternal activity in relation to birth size in rural India. The Pune Maternal Nutrition Study. **Eur J Clin Nutr**, v. 57, n. 4, p. 531-42, Apr 2003.

RAVELLI, G. P.; STEIN, Z. A.; SUSSER, M. W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. **N Engl J Med**, v. 295, n. 7, p. 349-53, Aug 12 1976.

RIZZO, N. S. et al. Relationship of physical activity, fitness, and fatness with clustered metabolic risk in children and adolescents: the European youth heart study. **The Journal of pediatrics**, v. 150, n. 4, p. 388-94, Apr 2007.

STABELINI NETO, A. et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and metabolic syndrome in adolescents: a cross-sectional study. **BMC public health**, v. 11, p. 674, 2011.

STEARNS, S.; DE JONG, G.; NEWMAN, B. The effects of phenotypic plasticity on genetic correlations. **Trends in ecology & evolution**, v. 6, n. 4, p. 122-6, Apr 1991.

THOMAS, D. M.; CLAPP, J. F.; SHERNCE, S. A foetal energy balance equation based on maternal exercise and diet. **J R Soc Interface**, v. 5, n. 21, p. 449-55, Apr 6 2008.

THOMPSON, N. M. et al. Prenatal and postnatal pathways to obesity: different underlying mechanisms, different metabolic outcomes. **Endocrinology**, v. 148, n. 5, p. 2345-54, May 2007.

TOSCANO, A. E.; MANHAES-DE-CASTRO, R.; CANON, F. Effect of a low-protein diet during pregnancy on skeletal muscle mechanical properties of offspring rats. **Nutrition**, v. 24, n. 3, p. 270-8, Mar 2008.

WELLS, J. C. Maternal capital and the metabolic ghetto: An evolutionary perspective on the transgenerational basis of health inequalities. **Am J Hum Biol**, v. 22, n. 1, p. 1-17, Jan-Feb 2010.

_____. The thrifty phenotype: An adaptation in growth or metabolism? **American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council**, v. 23, n. 1, p. 65-75, Jan-Feb 2011.

WEST-EBERHARD, M. J. Alternative adaptations, speciation, and phylogeny (A Review). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 83, n. 5, p. 1388-92, Mar 1986.

WIJNHOFEN, T. M. et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. **Pediatric obesity**, v. 8, n. 2, p. 79-97, Apr 2013.

WONG, J. O. et al. Comparison of the efficacy of parecoxib versus ketorolac combined with morphine on patient-controlled analgesia for post-caesarean delivery pain management. **Acta Anaesthesiol Taiwan**, v. 48, n. 4, p. 174-7, Dec 2010.

XIAO, X. et al. Low birth weight is associated with components of the metabolic syndrome. **Metabolism**, v. 59, n. 9, p. 1282-6, Sep 2010.

XU, H. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among children from six cities of China. **BMC Public Health**, v. 12, p. 13, 2012.

YU, Z. B. et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. **Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 12, n. 7, p. 525-42, Jul 2011.

ZAVORSKY, G. S.; LONGO, L. D. Exercise guidelines in pregnancy: new perspectives. **Sports Med**, v. 41, n. 5, p. 345-60, May 1 2011.

Apêndices



Contents lists available at ScienceDirect

Physiology & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/phb

Active maternal phenotype is established before breeding and leads offspring to align growth trajectory outcomes and reflex ontogeny[☆]



Gisélia Santana Muniz^a, Renata Beserra^a, Giselle de Paula da Silva^a, Jéssica Fragoso^a, Allan de Oliveira Lira^b, Elizabeth Nascimento^a, Raul Manhães de Castro^a, Carol Góis Leandro^{b,*}

^a Department of Nutrition, Federal University of Pernambuco, 50670-901 Recife, PE, Brazil

^b Department of Physical Education and Sports Science, CAV, Federal University of Pernambuco, 55608-680 Recife, PE, Brazil

HIGHLIGHTS

- Active maternal phenotype presents intra-individual responses to environmental stimulus.
- Maternal investments on growth trajectory overlap perinatal physical activity.
- Phenotypic plasticity influences reflex ontogeny of the pups based on matrilineal experience.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 August 2013

Received in revised form 3 December 2013

Accepted 5 February 2014

Available online 21 February 2014

Keywords:

Developmental plasticity

Physical activity

Gestation

Neuro-ontogeny

Pups

Rats

ABSTRACT

The main goals of this study were to classify dams according to the level of voluntary physical activity before breeding and during pregnancy/lactation and to evaluate the effects on growth trajectory and reflex ontogenesis of offspring. Voluntary physical activity was ranked by traveled distance, time and daily estimated calorie burned. Thirty-five female Wistar rats were classified as control (C, $n = 5$), inactive (I, $n = 10$), active (A, $n = 8$) and very active (VA, $n = 12$). During 30 d before breeding, traveled distance, average speed, time and calorie burned were daily recorded for active and very active groups. Traveled distance was recorded each 2 h every day of adaptation. Body weight, food intake and fasting glycemia were measured throughout the experiment. During lactation, litters were evaluated in terms of physical features and reflex ontogeny. VA showed a progressive increase in the traveled distance and time while A dams presented constant values. VA rats showed lower body weight and higher food intake. During pregnancy, both groups performed less than 1 km/day. Pups from A and VA dams showed higher lateral–lateral axis of the skull, longitudinal axis, tail length, and anticipation of the pavilion and auditory canal opening, and erupting incisors. I, A and VA groups showed a delay of righting, cliff aversion and vibrissae placing reflexes. In conclusion, active maternal phenotype is established before breeding allowing mothers to fit ecological and influencing growth trajectory outcomes and reflex ontogeny of the offspring based on matrilineal experience.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Maternal stimulus has been used to assess how organisms adapt to different ecological conditions and how they establish investment strategies on offspring during development [1]. A poor maternal nutrient environment early in life is considered a predisposing factor for the development of obesity, hypertension, diabetes type 2 and related diseases in adult offspring [2–4]. Likewise, maternal high-fat milieu

induced a higher body weight gain in mothers and their offspring developed larger adipocytes during growth, insulin resistance in muscle and adipocyte, and altered cholesterol profile at adulthood [5,6]. In rats, a controlled moderate to low-intensity exercise before and during gestation (5 days/week, 60 min/day, 40% to 70% of VO_{2max}) increased the mothers' resting oxygen consumption and altered growth trajectory of the offspring [7].

In the offspring, differential ontogeny of physiological system, such as faster postnatal growth, childhood obesity or behavioral changes can be predicted by perinatal background (nutrition, drugs, stress and physical activity) [3]. For example, faster postnatal growth is related with undernutrition during pregnancy [8] and childhood obesity is related with maternal obesity and excessive body weight gain during pregnancy [9,10]. Our previous studies have shown that maternal

[☆] This study was performed at the Department of Nutrition, Federal University of Pernambuco, 50670-901 Recife, PE, Brazil.

* Corresponding author at: Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte, Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, CAV, Brazil. Tel.: +55 81 21268463; fax: +55 81 21268473.

E-mail address: carolleandro22@gmail.com (C.G. Leandro).

pharmacological manipulation of the serotonergic system is associated with delayed reflex ontogeny, growth retard, reduction of intraspecific aggression, and deficits in locomotor activity [11–13]. Previous studies using animal models have shown that maternal physical training on a treadmill (5 days/week, progressive reduction of duration and intensity 50–20 min/day, 65–30% $\text{VO}_{2\text{max}}$) resulted in reduced body weight gain, insulin secretion, and high resting oxygen consumption (resting VO_2) and attenuated the delayed reflex ontogeny induced by undernutrition [14–16].

The biological phenomenon underlying those associations is termed phenotypic plasticity and refers to the ability of a phenotype associated with a single genotype to produce changes in the organism in terms of morphology, physiology and/or behavior in response to any environmental circumstances [17]. In this context, it is plausible to consider maternal voluntary physical activity as a proactive prediction on the part of the mother in order to buffer an eventual injured growth trajectory on the part of the offspring. The term “voluntary physical activity” is used when locomotion is not related with survival or directly motivated by any external factor [18]. In humans, voluntary physical activity affects the energetic cost and can be motivated by psychological (behavioral) or physical (sports and physical fitness) rewarding [19]. In animals, motivation for voluntary exercise can be measured by wheel running, which is rewarding and represent the classic self-motivated behavior [18].

Previous studies have reported the effects of maternal physical activity in rats [20–22]. For example, an enriched housing, including wheel running during pregnancy, transiently enhances memory and hippocampal neurogenesis in the offspring [20,21]. Voluntary physical activity in the pregnant rat attenuated the loss of mineral bone over the pregnancy/lactation period [22] and improved insulin sensibility in the adult offspring [23]. It was also seen that maternal voluntary physical activity provided long-lasting protection from neurodegeneration and brain plasticity [24]. However, less is known about the variation of the effects of physical activity according to the maternal fitness as well as the timing of the exercise during pregnancy [7,25].

The animal models for voluntary exercise during pregnancy present a methodological limitation since dams are submitted to voluntary physical activity in the beginning of gestation without a representative period of physiological adaptation-induced exercise. Moreover, previous studies did not consider that maternal phenotype for physical exercise can vary according to the load of activity (distance traveled), intensity (average speed), frequency (hours per day or times per week) and duration (minutes per session) [7]. In addition, there is no information of a comprehensive description of the pattern of voluntary physical activity behaviors that are established before breeding, the consequences during pregnancy and lactation and the effects on earlier time points of ontogenesis of the offspring.

In the present study, our hypothesis was built on the theoretical model of phenotypic plasticity that considers the existence of an intra-individual variation which brings out the dual influence of the environment and genes during development. Thus, maternal physical activity previously to pregnancy, as an environment responsible for variation in its phenotype over the time, enables the maternal investment on the energy stores during gestation. This strategy of investment will lead changes in the growth patterns and reflex ontogeny of the offspring. Hence, the main goal of this study was to classify dams according to the level of voluntary physical activity before breeding. In addition, we described the physical activity during pregnancy/lactation and the effects on growth trajectory and reflex ontogenesis of the offspring.

2. Material and methods

The experimental protocol was approved by the Ethical Committee of the Biological Sciences Center (protocol no. 23076.022745/2011-11), Federal University of Pernambuco, Brazil, and followed the Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals [26].

Table 1
Composition of the diets.

Ingredients	AIN-93G [*] g/100 g	AIN-93M [*] g/100 g
Corn starch (87% carbohydrates), g	39.74	46.47
Casein (protein $\geq 80\%$), g	20.00	14.10
Dextrinized starch (92% tetrasaccharides), g	13.20	15.50
Sucrose, g	10.00	10.00
Soya oil, g	7.00	4.00
Cellulose, g	5.00	5.00
Mineral mixture (AIN-93G-MX) [*] , g	3.50	3.50
Vitamin mix (AIN-93-VX) [*] , g	1.00	1.00
L-Methionine, g	0.30	0.18
Choline bitartrate (41.1% choline), g	0.25	0.25
Tert-butylhydroquinone (TBHQ), g	0.014	0.008
Macronutrients		
Total energy (cal/g)	3.56	3.44
Protein	18%	14%
Lipids	18%	11%
Carbohydrates	64%	75%

^{*} Reeves et al. [27].

2.1. Animals

Thirty-five 12-wk-old virgin female albino Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were obtained from the Department of Nutrition, Federal University of Pernambuco, Brazil and were maintained at a room temperature of $22 \pm 1^\circ\text{C}$ with a controlled light–dark cycle (dark 08.00 am–8.00 pm). Standard laboratory chow (Table 1) and water were given ad libitum according to the period of life: AIN-93G (gestation/lactation) and AIN-93M (maintenance) [27]. Special cages were built with a stainless steel wheel running and dams were allowed to run for a period of four weeks. After the period of adaptation (four weeks), females were placed into a standard cage and mated (1 female for 1 male) for a period of 2–4 days. Females had no access to the running wheel during mating. The day on which spermatozoa were present in a vaginal smear was designated as the day of conception, day 0 of pregnancy. Pregnant rats were then transferred to their original cages with free access to the running wheel throughout pregnancy, and up to postnatal day 15. Dam's body weight and food intake were measured twice a week during the four weeks before breeding, pregnancy and nursing. On postnatal day 1, litters were reduced to 8 pups per mother, ensuring only males per litter when possible. Eventually, litters were completed to 8 pups with 2–3 females when necessary. Wheels were locked on postnatal day 15 to prevent the pups from running and/or being injured. Pups from dams in the pilot study ($n = 10$) were not evaluated. Not all animals successfully performed the exercise required by their group. Two of the twelve-five animals were excluded in the final analysis for failing to have eight or more live offspring (1 control and 1 very active). The litters of eight pups from each mother represent the sample that was evaluated: control ($n = 4$); inactive ($n = 6$); active ($n = 6$); very active ($n = 7$). The evaluation of physical features, growth, and reflex ontogeny of male pups was daily performed during the suckling period. The collection of behavioral data was performed under blind conditions.

2.2. Voluntary physical activity measurements

Female Wistar rats (initial body weight 226 ± 0.8 g) were singly housed into an acrylic cage (cage size: 34 cm height, 27 cm width and 61 cm length). A stainless steel wheel (27 cm diameter) was placed into the cage for running physical activity with food and water ad libitum. A wireless cyclocomputer (Cataye, model CC-AT200W, Colorado, USA) was attached in the wheel to calculate and display trip information, such as average speed, trip distance, trip time, total distance traveled, estimated calorie burned, and the current time. Distance was determined by counting the number of rotations, which was translated

Table 2

Experimental groups classified according to daily physical activity (distance traveled, estimated calorie burned and time) in the running wheel.

Experimental groups	n	Distance traveled (km/day)	Estimated calorie burned (km/s/day)	Time (min/day)
Control	5	0	0	0
Inactive	10	≤1.0	≤10.0	≤20.0
Active	8	>1.0 ≤5.0	>10.0 ≤40.0	>20.0 ≤120.0
Very active	12	>5.0	>40.0	>120.0

into the number of wheel circumferences passed. Speed was calculated from distance against lapsed time period. Wheel circumference and diameter (measured in millimeters) were used to calibrate the cyclocomputer and then to calculate average speed and distance traveled. Calorie burned was estimated by integrating the value calculated from the speed in every second. Measurements of distance traveled, average speed, time and calorie consumption were daily recorded throughout the experiment. During the period of adaptation (four weeks), the habits of female rats were recorded during each day, and running distance in each 2 h (06.00 am to 06.00 pm) was registered. Because rodents have nocturnal habits, during the light period (8.00 pm to 8.00 am), distance was recorded in the total period (interval of 12 h). However, at least 2 h at the beginning of the light period (6.00 pm to 8.00 pm) and 2 h at the end of the light period (6.00 am to 8.00 am) were registered. An initial group of 10 dams was used in a pilot study to establish the median of daily voluntary physical activity for female Wistar rats. Daily distance traveled, time and estimated calorie burned were used to classify rats into different groups according to voluntary physical activity (inactive, active and very active). A control group ($n = 5$) with similar age and body weight was incorporated in the main study and individually housed in a standard dimension cage without running wheel apparatus. The characteristics of the experimental groups are shown in Table 2.

2.3. Mother's body weight and food intake

Mother's body weight and food consumption were recorded each three days throughout the experiment. Food consumption was determined by the difference between the amount of food provided at the onset of the dark cycle (06.00 h) and the amount of food remaining 48 h later [28]. Body and food weights were recorded with a Marte Scale (AS-1000) with a 0.01-g accuracy.

2.4. Blood glucose measurements

Twelve hour fasting glycemia levels were evaluated in the last day of adaptation and weekly during gestation using blood samples from the

tail vein of the rats, using a glucometer (Accu Check Advantage and Accutrend GCT) and the glucose oxidase method. The animals were fasted overnight.

2.5. Physical feature maturation and somatic growth of the offspring

The features were evaluated daily between 1.00 pm and 3.00 pm by the method of Smart and Dobbing [29] during the suckling period, until maturation. The maturation age of a particular feature was defined as the day it was first observed. The day of the internal auditory conduit opening of both ears and eyes (i.e., when any visible break in the covering membrane of both eyes), and the eruption of the upper and lower incisors were recorded. Tail length (distance from tail tip to tail base), length of the laterolateral skull axis (distance between the ear holes) and length of the anteroposterior axis of the head (distance between snout and head-neck articulation) were measured with a digital caliper (Starrett®, Series 799, São Paulo, Brazil) with 0.01-mm precision. Somatic growth was assessed in terms of body weight and length measurements performed from the first to 21st postnatal days between 1.00 pm and 3.00 pm as follows: body weight of the pups was recorded three times a week throughout the experiment with a Marte scale with 100 mg precision. Body weight gain was calculated as follows: Percentage weight gain = $[\text{body weight (g)} \times 100 / \text{birth weight (g)}] - 100$. Body weight (in grams) was calculated by the gain of grams per day ($\text{g} \cdot \text{day}^{-1}$) [30].

2.6. Reflex testing

Daily examinations evaluating a spectrum of reflexologic tests (Table 3) [31] as indicators of neurologic development were conducted from the first to the 21st postnatal days. Reflex tests were conducted between 11.00 and 13.00 h. The time of the appearance of each reflex was defined as the first day of its occurrence during a period of three consecutive days.

3. Statistical analyses

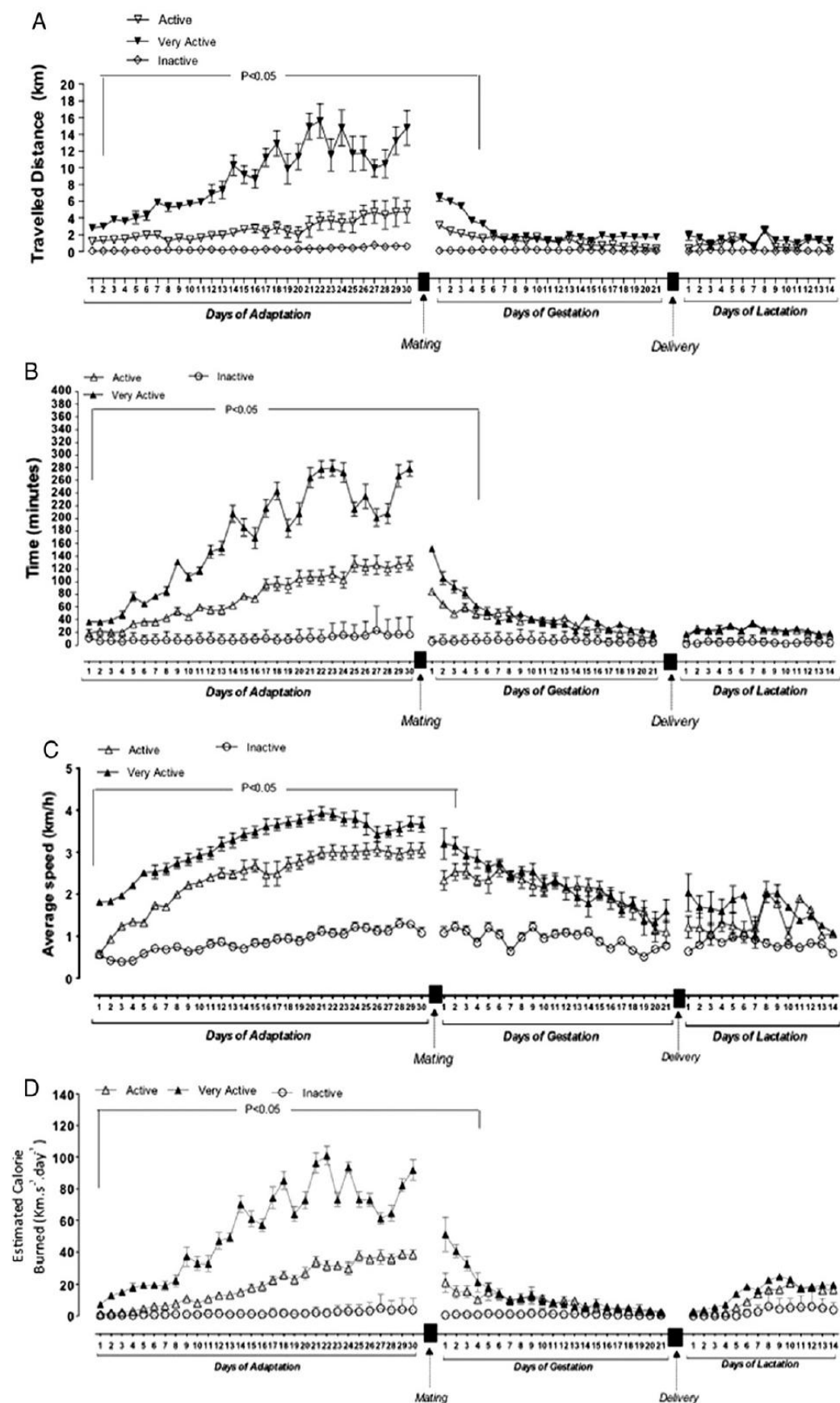
Measurements of distance traveled, average speed, time, estimated calorie burned body weight and food intake of mothers are presented as means $\pm$ S.E.M. Each litter of eight pups was considered one sample, and statistical analyses were performed by using the means $\pm$ S.E.M. of the litters into the experimental groups. Statistical differences between the groups (active $\times$ very active) were determined by Student's *t* test and two-way repeated measures ANOVA for intra-groups, followed by Bonferroni post hoc test when appropriate. For physical features and reflex testing, data were analyzed by one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test for multiple comparisons. Pearson's correlation coefficient was used to correlate body weight gain with number of pups

Table 3

Description of the test reflexes.

Reflex	Stimulus	Response
Palmar grasp	A blunt instrument is stroked in the forepaw and fingers are flexed to grasp the instrument.	Fingers are not flexed to grasp the instrument.
Righting	Rat is placed on its supine position	Turns over to rest in the normal position (prone) with all four feet on the ground, in 10 s.
Free-fall righting (acceleration righting)	Rat held by the paws, back downwards, is dropped from 30 cm on a cotton wool pad	Turns body in mid-air, to land on all fours. All legs must be free of body on landing.
Negative-geotaxis	Rat placed with head downwards, on a 45° slope	Turns to face up the slope, at least 130°, in 10 s.
Cliff-avoidance	Rat put on edge of bench, with nose and forefeet just over edge	Withdrawal of head and both forefeet from edge, moving away from "cliff", in 10 s
Auditory-startle response	Sudden sound stimulus by percussion with a metallic stick in a metal surface	Body retraction, with a transitory immobility. The stimulus was given twice in each test, with an interval of 1 min.
Vibrissa-placing	Rat held by the tail, head facing an edge of bench, vibrissa just touching vertical surface.	Lifts head and extends forepaws in direction of the bench, making oriented "walking" movements to go far from the edge, in 10 s.

According to Dobbing and Hopewell [31].



born per mother. Significance was set at $P < 0.05$. Data analysis was performed using the statistical program GraphPad Prism 5® (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA).

4. Results

Daily distance traveled, average speed, time and estimated calorie burned of inactive, active and very active female rats were evaluated four weeks before mating, throughout pregnancy and at the first 15 days of nursing (Fig. 1A, B, C and D). The very active group showed a progressive increase in running distance, average speed, time and estimated calorie burned as the rats began the second week of adaptation. During the period of adaptation, the active group showed a less variation in the pattern of daily distance traveled (between 2 and 4 km/day) and average speed (between 2 and 3 km/h/day), but a progressive increase in the time and estimated calorie burned. Inactive dams showed no changes in their physical activity parameters. As pregnancy advanced, dams presented a reduced running distance per day in both groups and outcomes were similar to the inactive group. Maternal daily physical activity was almost inexistent in all groups during the first 15 days of nursing.

During the adaptation period (four weeks), running distance was recorded in each 2 h in order to follow the establishment of the habits (Fig. 2A, B, C and D). Indeed, during the first days of voluntary physical activity, both groups showed a regular distribution of running speed when the lights are off and more physical activity when the lights are on. At the second week, both groups increased the running distance during the period of lights off and the very active rats begin to show a high level of physical activity. At the last two weeks of adaptation, both groups assumed a pattern of physical activity during the period of lights off with similar preference to do exercise between 10.00 am and 4.00 pm. During pregnancy and lactation, rats did not perform substantial physical activity, although distance traveled has been recorded in each 2 h (data not shown).

Body weight, food intake, body weight gain and basal glycemia were monitored during adaptation, pregnancy and lactation (Fig. 3A, B, C and D). During the adaptation period, the very active group showed a reduced body weight and increased food intake compared with the control, inactive and active groups. During gestation, both body weight and food intake were increased in the very active groups. Food intake was evaluated only until the second week of nursing because pups started to eat mother's diet. Although food intake was increased in the very active group, there were no differences among groups in terms of body weight. The active group showed a slight increase in body weight during the last days of lactation compared to the other groups. The very active group showed a higher body weight gain during the second week of the adaptation period and at the first week of gestation. Data were adjusted for the number of pups born to each dam [control, 12.0 (10–14); inactive, 11.5 (9–14); active, 12.5 (10–16); and very active, 11.0 (9–15); values expressed as median (minimum and maximum)]. Pearson's correlation coefficient between number of pups and gain of body weight of the mother was not significant ($r^2 = 0.14$, $P = 0.611$). In addition, basal glycemia was similar among groups in the last day of adaptation. However, the very active dams showed a progressive reduction in the basal glycemia since the 7th day of pregnancy while the other groups showed only at the 14th and 20th day of gestation (Fig. 3D).

Pups from dams in each experimental group were evaluated in terms of the appearance of physical features and reflex ontogenesis during the period of lactation. Pup evaluations were calculated by averaging pup characteristics per litter then taking each litter mean. There were no

differences in delivery rates among groups (between 21 and 22 days), as well as the number of pups per litter was similar. Birth weight and physical features were not different among groups at the first 10 days of life (Fig. 4A, B, C, D, E, F and G). Pups from active dams were lighter than their pairs (Fig. 4A). At the last week of lactation, pups from the very active dams showed a higher percentage of body weight gain (Fig. 4B) and longitudinal axis (Fig. 4F) than the other groups. The body weight gain (in grams) between the 6th and 9th days of lactation was lower in pups from both the very active and active dams (Fig. 4C). Pups from the very active dams showed higher values of laterolateral axis of skull and tail length compared to their pairs (Fig. 4D and G).

The day of onset of ear opening, internal auditory conduct and eruption of lower incisor opening was earlier in pups from the very active dams (Fig. 5). This group also showed anticipation of the palmar grasp reflex (Fig. 6). On the other hand, righting, cliff drop avoidance and vibrissa placing reflexes were delayed in pups from the inactive, active and very active dams when compared to the control group. Negative geotaxis was delayed for pups from the very active mothers compared to the inactive group. Auricular startle was delayed only for pups from the active dams (Fig. 6).

5. Discussion

In the present study, we considered the existence of an individual variation in terms of active maternal phenotype previously to pregnancy, enabling the maternal investment on the energy stores during gestation. Physiologic and behavioral benefits of active life style for the non-pregnant rats are widely recognized in the literature including increased cardiorespiratory fitness, reduced stress and psychiatry diseases, reduced risk for metabolic disease and enhanced quality of life [32]. During pregnancy, irrespective of the specific physiologically increased metabolic demands of the mother and fetus, maternal physical activity (walk at 3.2 km/h for 11.2 h/week, or cycling for 4.7 h/week) is associated to reduced risk of gestational diabetes mellitus and enhanced cardiorespiratory fitness, reduced body weight gain, reduced skeletal-muscular fatigue and swelling of the inferior limbs, and gestational hypertension [33,34]. Herein we showed that maternal physical activity before pregnancy rebounded on growth trajectory and some parameters of reflex ontogenesis of the offspring as previously demonstrated in the literature [7,14,33].

A representative sample of female rats with the same body weight and age was allowed to exercise freely in the running wheel for a period of 30 days before breeding, during gestation and at the first two weeks of lactation. A pilot study was initially performed for the classification of 3 well-defined groups (inactive, active and very active), which is summarized in Table 2. It must be noted that the choice to belong to those different groups was somewhat arbitrary, while rats did not receive any kind of external reward to do exercise. Indeed, the running wheel, per se, is rewarding for rodents and they are often motivated to run on for a long period of time [35]. On the other hand, the presence of a running wheel into the cage was completely ignored by the inactive group throughout the experiments. However, differences in the daily distance traveled, average speed, time and estimated calorie burned were apparent when the active and very active female rats were compared before mating. This clear division among groups in response to the same environmental conditions can be considered significant enough for speculations that there are intra-individual differences that can be a clue of genetics determinants. For very active rats, running in the wheel was so agreeable and rewarding that could have induced addiction in rodents by a neurobiological mechanism that includes both

Fig. 1. Daily traveled distance in km (A), time in minutes (B), average speed in km/h (C) and estimated calorie burned (D) during 30 days of adaptation, gestation and lactation. During adaptation and gestation periods, groups were constituted by active ($n = 8$), inactive ($n = 10$) and very active ($n = 12$). During lactation, groups were constituted by active ($n = 6$), inactive ($n = 6$) and very active ($n = 7$). The values are presented as means + S.E.M. * $P < 0.05$ using two-way ANOVA and Bonferroni's post hoc test.

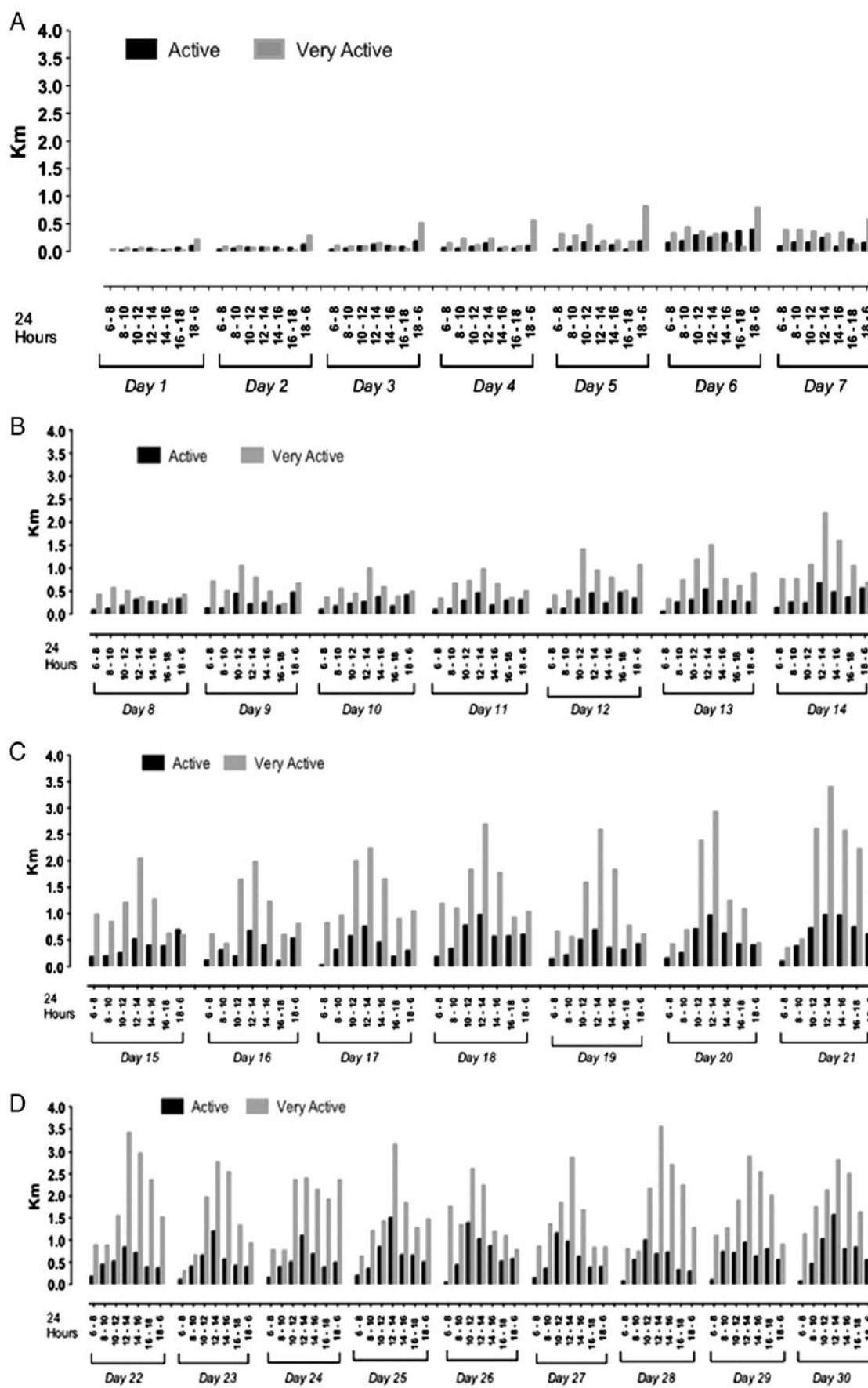


Fig. 2. Daily traveled distance (km) recorded in each 2 h. First week (A), second week (B), third week (C) and fourth week (D).

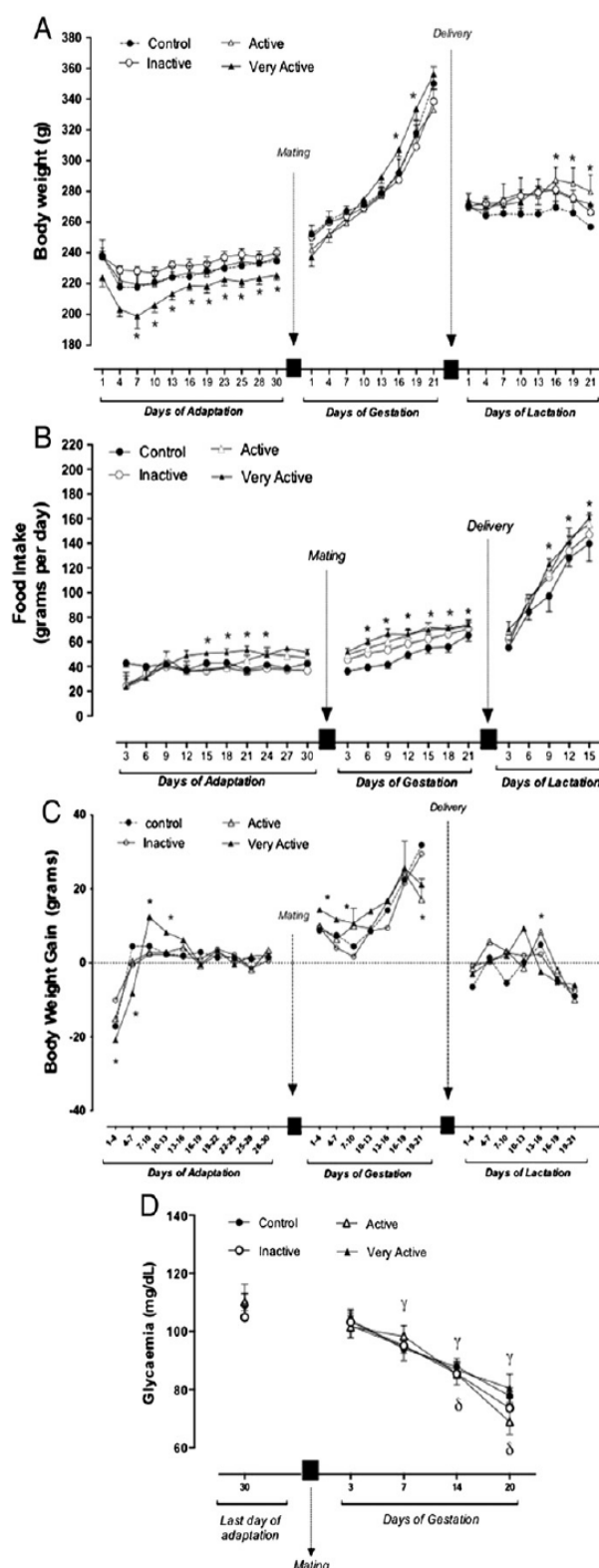


Fig. 3. Body weight in grams (A), food intake in grams per day (B) and body weight gain in grams (C) during 30 days of adaptation, gestation and lactation. Fasting glycaemia in mg/dL (D) was measured at last day of adaptation, 3rd, 7th, 14th, and 20th days of gestation. During adaptation and gestation periods, groups were constituted by control ($n = 5$), inactive ($n = 10$), active ($n = 8$) and very active ($n = 12$). During lactation, groups were constituted by control ($n = 4$), inactive ($n = 6$), active ($n = 6$) and very active ($n = 7$). The values are presented as means $\pm$ S.E.M. * $P < 0.05$ vs control using two-way ANOVA and Bonferroni's post hoc test. Intra-group analysis was used to compare 3rd, 7th, 14th, and 20th days of gestation with values at last day of adaptation. $^{\delta}P < 0.05$ for active, inactive and control groups and $^{\gamma}P < 0.05$ for very active group using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

dopaminergic and endocannabinoid systems as demonstrated by previous studies [18,36–38].

Voluntary physical activity in rodents has been measured almost exclusively by using only total revolutions (traveled distance) on the running wheel and the groups are divided in either active or sedentary [20,21,23,24]. Our data showed a tied and direct description of operational delineations for the components of overall physical activity (running distance, average speed, time, and estimated calorie burned) of each group. The very active rats showed a progressive increase in those parameters of physical activity while the active rats were more constant. It is interesting to note that the very active females were lighter and eat more food than their pairs control and inactive. The energetic costs for the very active females are higher than the active groups, which means that the energy entering via food intake was balanced by the energy expended (physical activity) as confirmed by the previous study [35]. Active females remained with their body weight gain and food intake in a very similar pattern than their pairs. Thus, the energetic balance can be transiently modified by the intensity and duration of exercise especially if it is performed everyday.

Exercise is a common and potent activator of the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis [39]. Both moderate physical training [39,40] and voluntary physical activity [41] initially cause hyperactivation of the HPA axis, but these changes are completely restored after some weeks of exercise [42]. We showed that rats assumed a routine for physical activity during the hours throughout the day after two weeks of exercise. Also, they preferred to run around 3 or 4 h after the lights off. Rats began to run in the light period during the first week probably because this is a typical signal of alarm to a new environment mediated by high level of plasma corticosterone [42]. After 10 days, rats began to standardize their daily physical activity during dark cycle that can also be attributed to adaptation to a new environment mediated by physiological level of plasma corticosterone [42]. Fasting glucose concentration was not different following 4 weeks of voluntary physical activity among groups and this led us to suggest that the secretion of glucocorticoids reached a physiological range. Indeed, mammalian circadian organization is governed by pacemaker neurons in the brain that communicate with oscillators in peripheral tissues and glucocorticoids act as strong entraining signals [43]. This detailed description of the rhythmicity of voluntary physical activity will give strong support for experimental models of physical training for rats.

After the confirmation of pregnancy and during lactation, dams from both groups presented a reduced traveled distance per day, and groups performed less than 20 min/day of physical activity at the second week of gestation. In contrast, previous studies have reported an increased level of physical activity during pregnancy, with progressive reduction only in the last week of gestation [22–24,33]. In most previous studies, rats were habituated to their physical activity cages for 2 weeks prior to commencing the gestation, which can be a short time to get physical fitness and physiological adaptations [44]. In this study, notwithstanding physical activity was reduced during pregnancy, long-lasting effects were seen in fasting glucose concentration and body weight gain in the very active and active dams when compared to their values before pregnancy. Our data are in accordance with previous studies that referred prior physical training as an environmental strategy that is able to improve cardiorespiratory fitness, muscular strength and metabolic profile in females even if they stop to do exercise during gestation [25,45].

Active maternal phenotype was able to influence growth trajectory outcomes and reflex ontogeny of the offspring. In terms of the investment on growth trajectory during lactation, pups from the active and very active mothers showed a higher percentage of body weight gain alongside higher longitudinal axis. In the present study, we did not measure the body composition and we are unable to affirm that higher body weight gain arises from body lean mass. However, previous study has seen that the offspring from the active mothers present a reduced fat mass, increased birth weight and body lean mass [33]. Pups from the very active mothers showed a reduced gain of body weight (in grams)

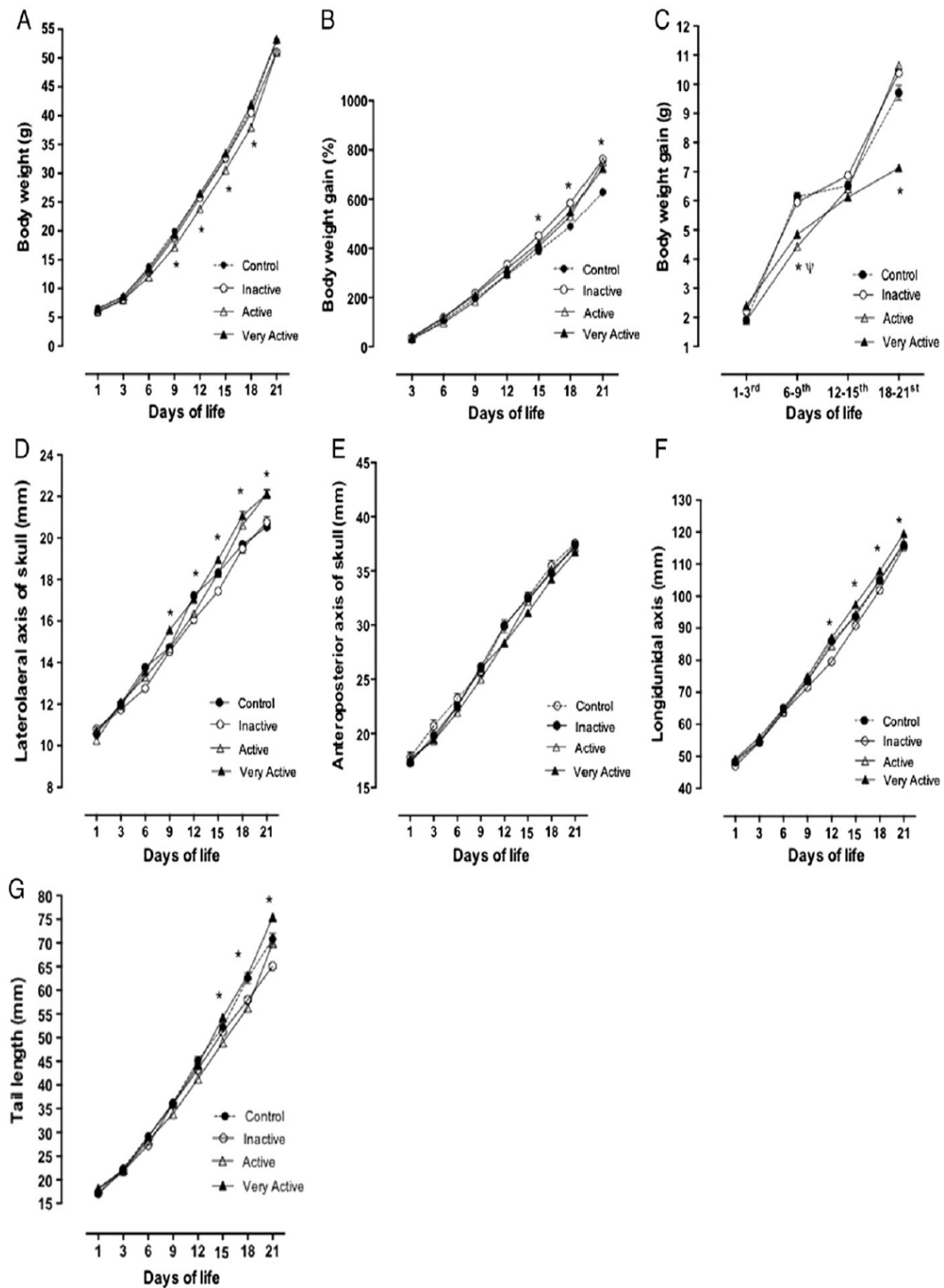


Fig. 4. Body weight in grams (A), body weight gain (%) (B), body weight gain in grams (C), latero-lateral axis of skull in millimeter (D), anteroposterior axis of skull in millimeter (E), longitudinal axis in millimeter (F) and tail length in millimeter (G) during lactation. Litters according to mother's voluntary physical activity constituted groups: control ($n = 4$), inactive ($n = 6$), active ($n = 6$) and very active ($n = 7$). The values are presented as means $\pm$ S.E.M. * $P < 0.05$ very active vs control and $^{\#}P < 0.05$ active vs control using two-way ANOVA and Bonferroni's post hoc test.

but a higher tail length in the last three days of lactation. It suggests that maternal active phenotype invested carefully in terms of size proportion of some less metabolic compartments such as tail measurements. We suppose that a larger fraction of the body mass of pups from the very active dams consisted of structure rather than reserve that could

generate an increased metabolic cost for the offspring once volume, surface area and length vary according to different power if we consider an allometric scaling exponent [46]. Scaling of metabolic rates to body size using the allometric law and Kleiber's law are now being performed in our laboratory.

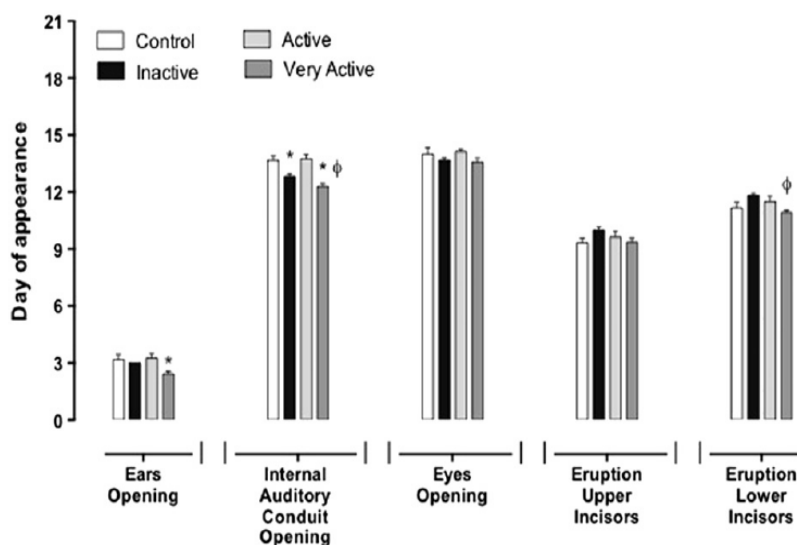


Fig. 5. Physical features of litters according to mother's voluntary physical activity constituted groups: control ($n = 4$), inactive ($n = 6$), active ($n = 6$) and very active ($n = 7$). The values are presented as means + S.E.M. * $P < 0.05$ vs control and $\phi P < 0.05$ vs inactive using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

Maternal care during lactation plays an important role in the normal neurodevelopment and brain function and seems to influence neuro-ontogeny and physical features of the offspring [12]. In the present study, dams run for less than 20 min/day with a traveled distance not more than 1 km/day. It means that dams did not change their pattern of maternal care (primitive mammal behavior) in favor of their active life style (acquired environmental behavior). Even for the very active dams, which were suspected of addiction because of the high load of daily exercise, maternal care for pups was more important. It is interesting to note that even without physical activity, pups from the active and very active dams showed differences in some parameters of physical features and reflex ontogeny when compared to pups from the control and inactive dams. This nongenetic component of phenotype, which is critical for transducing environmental variation in offspring fitness, is termed "parental effects" [47]. The majority of such effects are maternal, although paternal effects are also documented in those species where

males provide parental care [48]. In animals, parental effects on egg size, schedules of growth and reproduction, immunity, sexuality, and behavior have all been documented [47]. In the present study, we provide additional information about parental effects on early physical features and reflex ontogeny that can be modulated by earlier breeding.

6. Conclusion

In the present study, we demonstrated that active maternal phenotype is established before breeding and rats present intra-individual differences although with similar age, body weight and environmental stimulus (presence of the running wheel). The maternal investment on growth trajectory and reflex ontogeny of the offspring does not depend on physical activity during gestation/lactation but can be associated with physical activity before breeding. Thus, in the context of different rates of adaptation to active maternal phenotype, plasticity

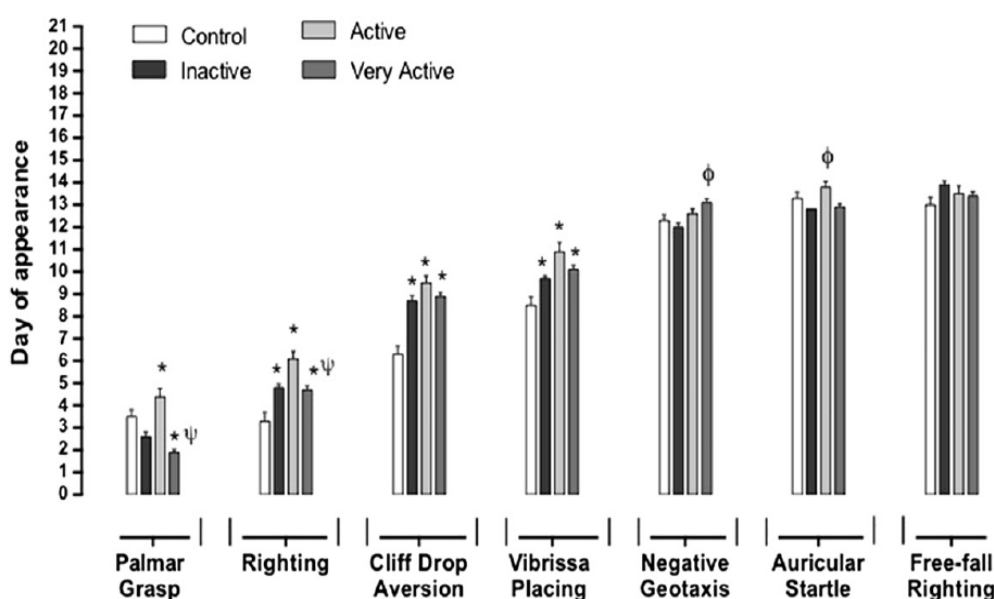


Fig. 6. Reflex ontogeny of litters according to mother's voluntary physical activity constituted groups: control ($n = 4$), inactive ($n = 6$), active ($n = 6$) and very active ($n = 7$). The values are presented as means + S.E.M. * $P < 0.05$ vs control and $\phi P < 0.05$ vs inactive and $\psi P < 0.05$ vs active using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

may be considered an important process, allowing mothers to fit ecological demand regardless to their genotype, influencing developmental profile of the offspring based on matrilineal experience.

Acknowledgment

This study was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, GRANT n° 477915/2012-4), the Coordination for the Improvement of Higher Level – or Education – Personnel (CAPES, GRANT n° 2317/2008) and the State of Pernambuco Science and Technology Support Foundation (FACEPE, GRANT n° APQ-0877-4.09/12).

References

- [1] Wells JC. The thrifty phenotype hypothesis: thrifty offspring or thrifty mother? *J Theor Biol* 2003;221:143–61.
- [2] Barker DJ. The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. *Ciba Found Symp* 1991;156:3–10 [discussion-6].
- [3] Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235–9.
- [4] Fowden A, Giussani D, Forhead A. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology* 2006;21:29–37.
- [5] Oliveira TW, Leandro CG, de Jesus Deiro TC, dos Santos Perez G, da Franca Silva D, Druzian JJ, et al. A perinatal palatable high-fat diet increases food intake and promotes hypercholesterolemia in adult rats. *Lipids* 2011;46:1071–4.
- [6] Kruse M, Seki Y, Vuguin PM, Quan Du X, Fiallo A, Glenn AS, et al. High-fat intake during pregnancy and lactation exacerbates high-fat diet-induced complications in male offspring in mice. *Endocrinology* 2013;54(10):3565–76.
- [7] Amorim MF, dos Santos JA, Hirabara SM, Nascimento E, de Souza SL, de Castro RM, et al. Can physical exercise during gestation attenuate the effects of a maternal perinatal low-protein diet on oxygen consumption in rats? *Exp Physiol* 2009;94:906–13.
- [8] Burdge GC, Lillycrop KA, Jackson AA, Gluckman PD, Hanson MA. The nature of the growth pattern and of the metabolic response to fasting in the rat are dependent upon the dietary protein and folic acid intakes of their pregnant dams and post-weaning fat consumption. *Br J Nutr* 2008;99:540–9.
- [9] Chung JG, Taylor RS, Thompson JM, Anderson NH, Dekker GA, Kenny LC, et al. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167:149–53.
- [10] Gaillard R, Durmus B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1046–55.
- [11] Deiro TC, Carvalho J, Nascimento E, Medeiros JM, Cajuhi F, Ferraz-Pereira KN, et al. Neonatal exposure to citalopram, a serotonin selective reuptake inhibitor, programs a delay in the reflex ontogeny in rats. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:736–40.
- [12] Deiro TC, Manhaes-de-Castro R, Cabral-Filho JE, Barreto-Medeiros JM, Souza SL, Marinho SM, et al. Sertraline delays the somatic growth and reflex ontogeny in neonate rats. *Physiol Behav* 2006;87:338–44.
- [13] Manhaes de Castro R, Barreto Medeiros JM, Mendes da Silva C, Ferreira LM, Guedes RC, Cabral Filho JE, et al. Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:121–4.
- [14] Falcao-Tebas F, Bento-Santos A, Fidalgo MA, de Almeida MB, dos Santos JA, Lopes de Souza S, et al. Maternal low-protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats. *Br J Nutr* 2012;107:372–7.
- [15] Fidalgo M, Falcao-Tebas F, Bento-Santos A, de Oliveira E, Nogueira-Neto JF, de Moura EG, et al. Programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal protein restriction during gestation and lactation are attenuated by maternal moderate-low physical training. *Br J Nutr* 2013;109:449–56.
- [16] Leandro CG, Fidalgo M, Bento-Santos A, Falcao-Tebas F, Vasconcelos D, Manhaes-de-Castro R, et al. Maternal moderate physical training during pregnancy attenuates the effects of a low-protein diet on the impaired secretion of insulin in rats: potential role for compensation of insulin resistance and preventing gestational diabetes mellitus. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:805418. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/805418> [Epub 2012 Aug 13].
- [17] West-Eberhard MJ. Evolution in the light of developmental and cell biology, and vice versa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8417–9.
- [18] Garland Jr T, Schutz H, Chappell MA, Keeney BK, Meek TH, Copes LE, et al. The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives. *J Exp Biol* 2011;214:206–29.
- [19] Cumming SP, Standage M, Loney T, Gammon C, Neville H, Sherar LB, et al. The mediating role of physical self-concept on relations between biological maturity status and physical activity in adolescent females. *J Adolesc* 2011;34:465–73.
- [20] Bick-Sander A, Steiner B, Wolf SA, Babu H, Kempermann G. Running in pregnancy transiently increases postnatal hippocampal neurogenesis in the offspring. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:3852–7.
- [21] Kim H, Lee SH, Kim SS, Yoo JH, Kim CJ. The influence of maternal treadmill running during pregnancy on short-term memory and hippocampal cell survival in rat pups. *Int J Dev Neurosci* 2007;25:243–9.
- [22] Rosa BV, Blair HT, Vickers MH, Morel PC, Cockrem JF, Firth EC. Voluntary exercise in pregnant rats improves post-lactation maternal bone parameters but does not affect offspring outcomes in early life. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12:199–208.
- [23] Carter LG, Qi NR, De Cabo R, Pearson KJ. Maternal exercise improves insulin sensitivity in mature rat offspring. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:832–40.
- [24] Herring A, Donath A, Yarmolenko M, Usler E, Conzen C, Kanakis D, et al. Exercise during pregnancy mitigates Alzheimer-like pathology in mouse offspring. *FASEB J* 2012;26:117–28.
- [25] Clapp III JF, Kim H, Burciu B, Schmidt S, Petry K, Lopez B. Continuing regular exercise during pregnancy: effect of exercise volume on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:142–7.
- [26] Bayne K. Revised Guide for the Care and Use of Laboratory Animals available. American Physiological Society. *Physiol* 1996;39(199):208–11.
- [27] Reeves PG, Nielsen FH, Fahey Jr GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr* 1993;123:1939–51.
- [28] Lopes de Souza S, Orozco-Solis R, Grit I, Manhaes de Castro R, Bolanos-Jimenez F. Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake. *Eur J Neurosci* 2008;27:1400–8.
- [29] Smart JL, Dobbing J. Vulnerability of developing brain. II. Effects of early nutritional deprivation on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. *Brain Res* 1971;28:85–95.
- [30] Bayol S, Jones D, Goldspink G, Stickland NC. The influence of undernutrition during gestation on skeletal muscle cellularity and on the expression of genes that control muscle growth. *Br J Nutr* 2004;91:331–9.
- [31] Dobbing J, Hopewell JW. Permanent deficit of neurones in cerebral and cerebellar cortex following early mild undernutrition. *Arch Dis Child* 1971;46:736–7.
- [32] Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–59.
- [33] Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B. Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes. *Sports Med* 2010;40:493–507.
- [34] Zavorsky GS, Longo LD. Exercise guidelines in pregnancy: new perspectives. *Sports Med* 2011;41:345–60.
- [35] Sherwin CM. Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. *Anim Behav* 1998;56:11–27.
- [36] Brene S, Bjornebekk A, Aberg E, Mathe AA, Olson L, Werme M. Running is rewarding and antidepressive. *Physiol Behav* 2007;92:136–40.
- [37] Werme M, Thoren P, Olson L, Brene S. Running and cocaine both upregulate dynorphin mRNA in medial caudate putamen. *Eur J Neurosci* 2000;12:2967–74.
- [38] Keeney BK, Raichlen DA, Meek TH, Wijeratne RS, Middleton KM, Gerdeman GL, et al. Differential response to a selective cannabinoid receptor antagonist (SR141716: rimonabant) in female mice from lines selectively bred for high voluntary wheel-running behaviour. *Behav Pharmacol* 2008;19:812–20.
- [39] Leandro CG, de Lima TM, Alba-Loureiro TC, do Nascimento E, Manhaes de Castro R, de Castro CM, et al. Stress-induced downregulation of macrophage phagocytic function is attenuated by exercise training in rats. *Neuroimmunomodulation* 2007;14:4–7.
- [40] Leandro CG, Martins de Lima T, Folador A, Alba-Loureiro T, do Nascimento E, Manhaes de Castro R, et al. Physical training attenuates the stress-induced changes in rat T-lymphocyte function. *Neuroimmunomodulation* 2006;13:105–13.
- [41] Campbell JE, Rakhshani N, Fediuc S, Bruni S, Riddell MC. Voluntary wheel running initially increases adrenal sensitivity to adrenocorticotrophic hormone, which is attenuated with long-term training. *J Appl Physiol* 2009;106:66–72.
- [42] Sasse SK, Greenwood BN, Masini CV, Nyhuis TJ, Fleshner M, Day HE, et al. Chronic voluntary wheel running facilitates corticosterone response habituation to repeated audiogenic stress exposure in male rats. *Stress* 2008;11:425–37.
- [43] Lu XY, Shieh KR, Kabbaj M, Barsh GS, Akil H, Watson SJ. Diurnal rhythm of agouti-related protein and its relation to corticosterone and food intake. *Endocrinology* 2002;143:3905–15.
- [44] Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhaes-de-Castro R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. *J Strength Cond Res* 2007;21:751–6.
- [45] Clapp III JF. The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and fetoplacental growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110(Suppl. 1):S80–5.
- [46] Capellini L, Venditti C, Barton RA. Phylogeny and metabolic scaling in mammals. *Ecology* 2010;91:2783–93.
- [47] Mousseau TA, Fox CW. The adaptive significance of maternal effects. *Trends Ecol Evol* 1998;13:403–7.
- [48] Wells JC. Maternal capital and the metabolic ghetto: an evolutionary perspective on the transgenerational basis of health inequalities. *Am J Hum Biol* 2010;22:1–17.

Apêndices B – Artigo de revisão submetido a publicação

Título: Atividade física, nutrição e qualidade de vida: uma abordagem à luz da plasticidade fenotípica

Autores: Carol Góis Leandro^{1,3}, Gisélia de Santana Muniz³, Renata Beserra³, Ana Elisa Toscano², João Henrique Costa-Silva¹, Raul Manhães de Castro³

¹Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte – Centro Acadêmico de Vitória - Universidade Federal de Pernambuco

²Núcleo de Enfermagem - Centro Acadêmico de Vitória - Universidade Federal de Pernambuco

³Departamento de Nutrição – Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência:

Carol G. Leandro

Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte, CAV/UFPE. Rua Alto do Reservatório, s/n. Vitória de Santo Antão – PE.

CEP: 55608-680

E-mail: carolleandro22@gmail.com

Resumo

Atualmente, a prevalência de fatores de risco de doenças cardiovasculares tem aumentado em todo o mundo. Fatores como transição nutricional, estabilidade econômica, avanço tecnológico, aumento do consumo de alimentos calóricos e reduzido gasto de energia com atividade física. Este cenário é particularmente importante na população pediátrica, desde a infância até a adolescência. O estilo de vida assumido na infância e na adolescência parece ter um papel importante na prática de atividade física na vida adulta. O presente estudo tem como objetivo, discutir a relação entre nutrição, atividade física e qualidade de vida nas diferentes fases de crescimento e desenvolvimento no contexto da plasticidade fenotípica.

Palavras-chave: Obesidade, crianças, peso ao nascer, plasticidade durante o desenvolvimento, inatividade física.

Abstract

Nowadays, the prevalence of risk factors for cardiovascular diseases has increase throughout the world. Nutritional transition, economic stability, technological advances, high caloric intake diet, and reduction in physical activity are considered important associated factors. This scenario is particularly worrying for pediatric population and adolescents. Children and adolescents life style can be considered predictors of habitual physical activity in adulthood. The main goal of this present study is to discuss the relationship among nutrition, physical activity and quality of life during growth and development in the context of phenotype plasticity.

Key-words: Obesity, children, birth weight, developmental plasticity, physical inactivity.

Introdução

Nas últimas décadas, tem sido registrado um aumento exponencial da prevalência de obesidade, diabetes tipo II, hipertensão, dislipidemias e outras doenças de foro metabólico (Wijnhoven, van Raaij et al. 2013). Embora os fatores genéticos estejam fortemente associados e determinem o grau de susceptibilidade individual, os fatores ambientais (inatividade física e dietas hipercalóricas) têm sido referenciados como os principais responsáveis pelo aparecimento destas doenças (Xiao, Zhang et al. 2010). Por outro lado, existe um consenso na literatura que um estilo de vida ativo com uma prática regular de atividade física e nutrição equilibrada, está associado a uma maior qualidade de vida e menor risco de aparecimento de doenças cardiovasculares e metabólicas (Beunen, Malina et al. 1992; Malina 1994; Rizzo, Ruiz et al. 2007; Nader, Bradley et al. 2008; Martinez-Gomez, Eisenmann et al. 2009; Hallal, Dumith et al. 2012). Este cenário é particularmente importante na população pediátrica, desde a infância até a adolescência.

O estilo de vida assumido na infância e na adolescência parece ter um papel importante na prática de atividade física na vida adulta (Rizzo, Ruiz et al. 2007; Stabelini Neto, Sasaki et al. 2011). Em um estudo prospectivo, o baixo nível de atividade física na infância foi associado a alta prevalência de sedentarismo avaliado em adolescentes (Hallal, Wells et al. 2006). Este comportamento sedentário é preocupante devido ao aumento no número de crianças que apresentam sobrepeso e obesidade em todo o mundo (Guijarro de Armas, Monereo Megias et al. 2012; Park, Falconer et al. 2012; Xu, Li et al. 2012). Nas últimas décadas, o ambiente perinatal (gestação e lactação) está sendo considerado um preditor de alterações fenotípicas durante as fases de crescimento e desenvolvimento com consequências a longo-prazo na vida adulta (Barker 1991; Bateson, Barker et al. 2004; Gluckman, Hanson et al. 2007). Neste contexto, destacam-se os pressupostos teóricos que se fundamentam na “plasticidade fenotípica” (West-Eberhard 1986) e que deram origem a duas hipóteses: a “*thrifty phenotype hypothesis*”, ou hipótese do fenótipo poupador (Hales and Barker 1992); e o modelo da relação entre capacidade metabólica (peso ao nascer) e carga metabólica (massa magra, massa gorda, estatura e ganho de peso) (Wells 2010).

Plasticidade fenotípica, por definição, é a habilidade de um organismo de reagir aos desafios impostos pelo ambiente alterando a sua forma, estado, movimento ou padrão de atividade (West-Eberhard 1986). Um das variações mais bem documentadas no estudo da plasticidade fenotípica é a nutrição. A falta ou o aumento do aporte nutricional durante períodos críticos do desenvolvimento podem resultar em alterações permanentes na estrutura

e função de órgãos (Ozanne and Hales 2004). Contudo, estes efeitos não assumem um caráter determinista, e estratégias de intervenção que incluam a prática de atividade física nestas fases críticas de desenvolvimento são de interesse. Neste sentido, nosso grupo tem avançado nas pesquisas sobre a influência do estilo de vida materno no âmbito da atividade física durante períodos de alta plasticidade e a relação com a nutrição (Amorim, dos Santos et al. 2009; Leandro, Amorim et al. 2009; Falcao-Tebas, Bento-Santos et al. 2012; Fidalgo, Falcao-Tebas et al. 2012; Leandro, Fidalgo et al. 2012).

Assim, o presente estudo tem como objetivo, discutir a relação entre atividade física, nutrição e qualidade de vida nas diferentes fases de crescimento e desenvolvimento no contexto da plasticidade fenotípica.

Níveis de atividade física na infância e adolescência: associação com o aparecimento de doenças metabólicas na vida adulta

Conceitualmente, o termo atividade física refere a qualquer movimento do músculo esquelético que demande gasto energético acima do metabolismo basal. Quanto ao nível de atividade física, o indivíduo pode ser classificado como ativo ou inativo, a depender da quantidade de calorias semanais gastas em um esforço físico (Leandro, Castro et al. 2007). A quantificação da atividade física pode ser expressa em termos de dispêndio energético, trabalho (Wong, Tan et al.), tempo de atividade (minutos, horas), unidades de movimento (número de repetições), ou mesmo como resultados numéricos derivados de inquéritos ou questionários (Malina 1994). A medida mais usada para determinar o gasto energético num esforço físico é o *Equivalente Metabólico* (MET), onde 1 MET equivale a aproximadamente $3.5 \text{ mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Um MET representa o gasto energético de um indivíduo em repouso. Um indivíduo é considerado ativo quando realiza atividade física diária com um dispêndio energético semanal em torno de 450-750 METs/min/semana. De acordo com o guia de prescrição de exercício publicado pelo *American College of Sports Medicine* (Garber, Blissmer et al. 2011), um indivíduo é considerado ativo quando se engaja em atividades físicas (caminhadas, *jogging*, andar de bicicleta, natação, atividades domésticas, atividades no trabalho, atividades de lazer e recreação) diariamente durante 30 minutos levando a um dispêndio energético acima do metabolismo basal em torno de 1500 Kcal/semana ou 495 METs/min/semana.

Embora os fatores genéticos estejam fortemente associados ao aparecimento de doenças metabólicas e cardiovasculares, os fatores ambientais (inatividade física e dietas

hipercalóricas) têm sido referenciados como o principal responsável para o aparecimento destas doenças (Xiao, Zhang et al. 2010). Nas últimas décadas, a população mundial tem adotado um estilo de vida menos ativo (sedentário) e consumido dieta rica em gordura e açúcares o que tem concorrido para um aumento exponencial da prevalência de obesidade, diabetes tipo II, hipertensão, dislipidemias e outras enfermidades (Wijnhoven, van Raaij et al. 2013). De fato, segundo o relatório anual da *International Diabetes Federation* (<http://www.idf.org>), o aumento no número de casos de diabetes tipo II, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares na população adulta deve-se principalmente à transição nutricional, estabilidade econômica, avanço tecnológico, aumento do consumo de alimentos calóricos e reduzido gasto de energia com atividade física (Ginter and Simko 2012).

Recentemente, tem sido reconhecido que o aparecimento de doenças metabólicas na vida adulta parece também ter associação com os períodos mais precoces de vida como a infância e adolescência (Bauldry, Shanahan et al. 2012). Adolescentes que apresentam sobrepeso devido a uma dieta desequilibrada e diminuição no nível de atividade física apresentam uma maior probabilidade de desenvolver doenças metabólicas na vida adulta (Bauldry, Shanahan et al. 2012). Da mesma forma, estudos longitudinais têm demonstrado que existe uma associação direta entre o estilo de vida adotado na infância com o comportamento sedentário na adolescência (Beunen, Malina et al. 1992; Hallal, Wells et al. 2006; Danner 2008; Mitchell, Pate et al. 2013). Em um estudo prospectivo, o baixo nível de atividade física aos 4 anos de idade foi associado a alta prevalência (58,2%) de sedentarismo avaliado em 4453 adolescentes (10 a 12 anos de idade) (Hallal, Wells et al. 2006). Este comportamento sedentário é particularmente preocupante devido ao aumento no número de crianças que apresentam sobrepeso e obesidade em todo o mundo (Guijarro de Armas, Monereo Megias et al. 2012; Park, Falconer et al. 2012; Xu, Li et al. 2012).

Em 2011, uma pesquisa envolvendo 1.433 crianças (7 a 9 anos) portuguesas revelou que 33% apresentavam sobrepeso e 10,7% eram obesas (Albuquerque, Nobrega et al. 2012). Na França, de 2.252 crianças (6 – 11 anos) avaliadas, 13% apresentaram sobrepeso ou obesidade, 10% apresentaram sobrepeso e 3,1% apresentaram obesidade segundo os critérios da International Obesity Task Force (IOTF) (Raiah, Talhi et al. 2012). No Brasil, o número de crianças com sobrepeso e obesidade vem crescendo continuamente de acordo com os dados recentes da Pesquisa de Orçamento Familiar (IBGE 2010). Grande parte dos estudos referidos na literatura aponta para a inatividade física como principal fator subjacente a este aumento de casos de obesidade e sobrepeso na população pediátrica.

Embora seja reconhecido que a infância é um período crítico para o desenvolvimento de um estilo de vida ativo, pouco se sabe sobre o nível de atividade física habitual de crianças. Parte desta limitação se deve aos instrumentos de avaliação e a distinção das diferentes fases de crescimento e desenvolvimento associadas às mudanças morfológicas e comportamentais das crianças (Machado Rodrigues, Coelho e Silva et al. 2010). A maioria dos estudos utiliza acelerômetros e a contagem de passos para estimar o gasto energético semanal de crianças e associar com o nível de atividade física habitual. De acordo com a recomendação da *National Association for Sport and Physical Education*, uma criança é considerada ativa quando realiza ao menos 120 min de atividade física por dia (<http://www.aahperd.org>).

Um estudo realizado com crianças canadenses (3 – 5 anos de idade) demonstrou um engajamento em atividades físicas durante uma média de 220 min (dados obtidos por acelerometria) e total de acumulação de 7529 ± 1539 passos/dia (Obeid, Nguyen et al. 2011). Na Suíça, um estudo demonstrou que a prevalência de crianças engajadas em atividades físicas foi baixa e somente 37% participavam de algum tipo de esporte (Bringolf-Isler, Grize et al. 2009). No Brasil, um estudo avaliou o nível de atividade física habitual de 239 crianças (4 – 11 anos) da cidade de Pelotas (Bielemann, Cascaes et al. 2012). Neste estudo, as crianças passavam cerca de 65% do tempo livre em atividades sedentárias e menos que 20 min/dia em atividades esportivas e mais vigorosas (Bielemann, Cascaes et al. 2012). Vários fatores ambientais podem explicar esta diminuição no nível de atividade física de crianças, tais como: nível socioeconômico, baixo nível de educação materna, ausência de local para prática esportiva nas escolas, pais não-praticantes e mudanças sazonais bruscas (Bringolf-Isler, Grize et al. 2009; Obeid, Nguyen et al. 2011; Bielemann, Cascaes et al. 2012).

Ambiente fetal e neonatal e o risco de desenvolver doenças metabólicas

Neste cenário que ressalva a influência do ambiente na indução do fenótipo, vários estudos têm considerado que o ambiente perinatal (fetal e/ou neonatal) também assume um papel importante. A associação entre vida perinatal e aparecimento de doenças no adulto é chamada de *Thrifty Phenotype Hypothesis* e foi enunciada por Hales e Barker (1992). Esta hipótese propõe que estímulos ou insultos (por exemplo, desnutrição, fumo, antígenos, drogas e álcool) ocorridos durante a gestação e lactação induzem adaptações fisiológicas e metabólicas, aumentando o investimento do organismo em órgãos vitais como o cérebro e o coração em detrimento de outros como o pâncreas e o músculo esquelético (Hales and Barker 2001). Em curto prazo, estas adaptações fenotípicas ajudam à sobrevivência, mas a longo-

prazo, suscetibilizam o organismo ao aparecimento de distúrbios metabólicos (Hales and Barker 1992). Nos últimos anos, esta hipótese tem sido amplamente utilizada para interpretar as associações entre o peso ao nascer e o risco tardio de doenças cardiovasculares (Barker, Eriksson et al. 2002; Dulloo 2008; Godfrey, Gluckman et al. 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 1992), crianças com baixo peso ao nascer (BPN) são aquelas nascidas com peso corporal entre 1.500 g e 2.499g. Abaixo de 1.550 g, são consideradas extremo baixo peso. Crianças nascidas com o peso entre 3.000 g e 3.999 g são consideradas de peso normal, e crianças nascidas com mais de 4.000 g são consideradas excesso de peso (de Onis, Onyango et al. 2006). Estes valores de corte servem para associar o peso ao nascer com a trajetória de crescimento da criança, acumulação de gordura corporal e aquisição de padrões motores (Barker, Osmond et al. 2005). As variações do peso ao nascer podem resultar de uma gestação mais curta e/ou retardo do crescimento intrauterino, diabetes gestacional, uso de fármacos, desnutrição, tabagismo, etilismo e outros (Yu, Han et al. 2011).

Os estudos que relatam o efeito do peso ao nascer no aparecimento precoce de doenças na vida adulta permanecem controversos. Em um estudo longitudinal com uma amostra de 333 crianças nascidas com baixo peso e acompanhadas até aos 4 anos de idade, foi observado um atraso no desenvolvimento neuromotor a partir dos escores na escala de desenvolvimento motor de Bayley (BSID) (Hack, Wilson-Costello et al. 2000). Num estudo de *coorte* prospectiva com crianças aos 12 meses de vida que apresentaram BPN, foi observado um menor desempenho nos testes neuromotores MDI (Mello, Silva et al. 2009). Uma recente meta-análise conduzida por Yu et al (2011) demonstrou que o BPN foi associado com um risco reduzido de obesidade (OR, 0.61; 95% intervalo de confiança [CI], 0.46-0.80), enquanto um maior peso ao nascer (>4000 g) foi associado com um risco de obesidade (OR, 2.07; 95%, CI =1.91-2.24) (Yu, Han et al. 2011). O nosso grupo demonstrou que o BPN não deve ser considerado isoladamente como um determinante biológico do crescimento físico, composição corporal e aptidão física em crianças (Moura-Dos-Santos, Wellington-Barros et al. 2013). Contudo, o BPN é um forte indutor de déficits permanentes no desempenho em testes de aptidão física relacionados à força muscular e à velocidade mesmo com o controle de variáveis como idade, massa magra e percentual de gordura corporal (Moura-Dos-Santos, Wellington-Barros et al. 2013).

Recentemente, Jonathan Wells propôs um novo modelo teórico associando a trajetória de crescimento durante a infância até a maturidade e o risco de doenças cardiovasculares na vida adulta (Wells 2011). Wells (2011) destaca o peso ao nascer como um índice de

“capacidade metabólica” (estrutura e função de órgãos que emerge durante a vida fetal e infância promovendo a manutenção da homeostase), e vários fatores na infância (grande massa de tecido, comportamento sedentário e dieta rica em gordura) como índice de carga metabólica que desafia a habilidade de manutenção da homeostase (Wells 2011). De acordo com este modelo, um maior tamanho do corpo e maior acúmulo de tecido adiposo são preditores do aumento da carga metabólica, ao passo que o baixo peso ao nascer é preditor de uma capacidade metabólica reduzida (Wells 2010).

Tanto a hipótese do fenótipo poupador (*thrifty phenotype hypothesis*) como o modelo de capacidade-carga metabólica estão inseridas na “Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença” ou, em termos mais amplos, na “Plasticidade Fenotípica”. Esta nova perspectiva que tem fundamento teórico na biologia evolucionista pode explicar o fato de que o ambiente perinatal está relacionado a uma maior plasticidade do organismo que embora seja eficiente a curto-prazo, pode ter efeitos relacionados ao aparecimento precoce de doenças metabólicas como obesidade, hipertensão, diabetes tipo 2, dislipidemias, distúrbios do comportamento alimentar, dentre outras.

O que é plasticidade fenotípica?

Plasticidade fenotípica, por definição, é a habilidade de um organismo de reagir aos desafios impostos pelo ambiente alterando a sua forma, estado, movimento ou padrão de atividade (West-Eberhard 1986). Plasticidade é um termo antigo que foi utilizado para referir as alterações morfológicas durante o desenvolvimento (Edmund B. Wilson, 1894) e o comportamento sensível ao ambiente (James Mark Baldwin, 1902) (West-Eberhard 1986). A plasticidade tem características ativas e adaptativas e, por ser uma variação intra-individual, está susceptível à influência dos genes (genoma individual) e do ambiente (variação do fenótipo) (West-Eberhard 1986). O termo “plasticidade” também é utilizado para descrever respostas irreversíveis às variações no ambiente (Stearns, de Jong et al. 1991). Um das variações mais bem documentadas no estudo da plasticidade fenotípica é a nutrição. Variações da disponibilidade de nutrientes, ou ainda do tipo de nutriente durante períodos críticos parecem atuar de forma irreversível no desenvolvimento de sistemas fisiológicos (West-Eberhard 1986). A plasticidade fenotípica é bem descrita e identificada nos estudos com plantas e insetos. Por exemplo, na sociedade das abelhas, uma ou duas fêmeas (rainhas) se especializam em tarefas reprodutoras, enquanto que a grande maioria são indivíduos quase-estéreis (operárias) responsáveis por atividades de manutenção da colônia. Este polifenismo é

geralmente determinado por uma alteração no tipo e quantidade de nutrientes oferecidos às fêmeas ainda na fase de larva (Barchuk, Cristino et al. 2007). Nesta fase, a abelha-rainha é alimentada apenas com geleia real enquanto que as abelhas operárias recebem geleia real, mel e pólen (Barchuk, Cristino et al. 2007). Este estímulo nutricional durante a fase embriogênica engatilha uma resposta endócrina, favorecendo a expressão de genes relacionados ao ganho de peso e desenvolvimento do sistema reprodutor (na abelha-rainha) (Barchuk, Cristino et al. 2007).

Em humanos, a plasticidade fenotípica tem também sido utilizada para o entendimento da relação entre nutrição durante períodos críticos do desenvolvimento, o estabelecimento de um fenótipo poupador, e o aparecimento precoce de doenças na vida adulta (Gluckman, Hanson et al. 2007). Os primeiros trabalhos relacionando a nutrição na vida perinatal e as consequências na vida adulta no âmbito da plasticidade fenotípica surgiram no início do século passado. Em 1976, Ravelli e colaboradores constataram em estudo que a restrição no fornecimento de alimentos sofrida pela Holanda durante a II guerra mundial (período chamado de “Fome Holandesa” - *Dutch Famine*) resultou em mães desnutridas cujos filhos apresentaram um quadro de obesidade e diabetes tipo II aos 19 anos de idade (Ravelli, Stein et al. 1976). Em 1990, David Barker e colaboradores propuseram a hipótese da origem fetal de doenças da vida adulta associando fatores ambientais, particularmente a nutrição, com doenças metabólicas na vida adulta (Barker, Bull et al. 1990).

Os estudos com animais utilizando manipulações dietéticas durante o período perinatal têm apontado plausibilidade biológica para as respostas fenotípicas. Em alguns modelos experimentais bem estabelecidos, por exemplo, ratos são submetidos à dietas hipoprotéicas (5 – 9% caseína) ou restrição alimentar (30 – 70% de redução da dieta oferecida ao controle) durante a gestação e/ou lactação (Ozanne, Jensen et al. 2005; Kumon, Yamamoto et al. 2010; Langley-Evans, Daniel et al. 2011). O nosso grupo de pesquisa, utilizando o rato como modelo experimental, tem avançado nos estudos da relação entre nutrição, atividade física e plasticidade fenotípica. Nossos resultados demonstram que a desnutrição proteica perinatal causa atraso no desenvolvimento do sistema nervoso, retardo no crescimento somático, altera o comportamento alimentar, altera o fenótipo de fibras musculares esqueléticas e cardíacas e reduz a atividade locomotora dos filhotes (Barreto Medeiros, Cabral Filho et al. 2002; Barreto-Medeiros, Feitoza et al. 2004; Barros, Manhaes-De-Castro et al. 2006; Freitas-Silva, Manhaes-de-Castro et al. 2008; Lopes de Souza, Orozco-Solis et al. 2008; Toscano, Manhaes-de-Castro et al. 2008; dos Santos Oliveira, de Lima et al. 2011). A redução no conteúdo de proteínas na dieta (6-9 % g/g) durante a gestação (Mesquita, Gontijo et al. 2010), lactação

(Luzardo, Silva et al. 2011) ou após o desmame (Costa-Silva, Silva et al. 2009) leva também ao aumento nos níveis basais de pressão arterial na prole. Ratos adultos cujas mães foram submetidas à restrição alimentar (70% da dieta ofertada às controles) apresentaram maior gordura suprarrenal relativa ao peso corporal, maiores concentrações de leptina, insulina e glicose séricas, considerados parte dos indicadores do fenótipo da obesidade (Thompson, Norman et al. 2007).

O mecanismo sugerido para as respostas fenotípicas envolve aspecto epigenético; neste caso um fator externo modularia a estrutura do DNA sem mudança na sua sequência (Bruce and Hanson 2010). Estes mecanismos incluem, mas não são limitados à, metilação e acetilação do DNA, e modificações nas histonas (Hahn, Dambacher et al. 2010). Assim, os estímulos ambientais são capazes de conduzir o organismo ao seu ambiente esperado na vida adulta, além do que seria possível através do genótipo herdado (Bateson, Barker et al. 2004). Em um estudo com ratos desnutridos (30% da dieta ofertada ao controle) durante a gestação, o fenótipo e a expressão de genes diretamente relacionados às vias metabólicas dos carboidratos, lipídios e proteínas em diferentes tecidos foram avaliados (Morris, Vickers et al. 2009). No fígado de filhotes aos 55 dias de vida que sofreram desnutrição perinatal, foram encontrados 249 genes expressos irregularmente (143 mais expressos e 106 menos expressos) relacionados à glicogênese, glicogenólise e glicólise (Morris, Vickers et al. 2009). Ainda neste estudo, o fenótipo do grupo desnutrido aos 110 dias de vida foi modificado, incluindo: maior percentual de gordura corporal, maiores concentrações de leptina, insulina e peptídeo-C comparado ao controle (Morris, Vickers et al. 2009).

É importante ressaltar que estes efeitos não assumem um caráter determinista, e estratégias de intervenção que incluem a prática de atividade física nestas fases críticas de desenvolvimento são de interesse. Neste sentido, nosso grupo tem questionado acerca da influência do estilo de vida materno no âmbito da atividade física durante períodos de alta plasticidade (Amorim, dos Santos et al. 2009; Leandro, Amorim et al. 2009; Falcao-Tebas, Bento-Santos et al. 2012; Fidalgo, Falcao-Tebas et al. 2012; Leandro, Fidalgo et al. 2012).

Atividade Física durante a gestação: papel profilático de um estilo de vida ativo em resposta aos distúrbios ambientais

A realização de atividade física durante a gestação devem seguir as recomendações *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2002). Neste guia, mulheres gestantes poderiam se exercitar 30 minutos ou mais (intensidade moderada) todos os dias da semana

desde que não apresentassem complicações médicas ou obstétricas. Há também recomendações baseadas no cálculo de dispêndio energético (expresso em taxa de equivalente metabólico, MET) por atividade realizada (Zavorsky and Longo 2011). Neste guia, é recomendado para as gestantes uma caminhada a 3,2 km/hora, por 11,2 horas por semana (2,5 METs, intensidade leve, $\leq 40\%$ do VO_{2max}) de forma a manter um dispêndio energético entre 16 - 28 METs/hora/semana (Zavorsky and Longo 2011). A prática de atividade física materna está associada a uma melhor função cardiovascular, ganho de peso limitado, diminuição do desconforto músculo-esquelético, menor incidência de câimbras musculares e edema de membros inferiores, estabilidade no humor, redução de diabetes *mellitus* gestacional e a hipertensão gestacional (Melzer, Schutz et al. 2010). Para o feto, foi observada uma melhor tolerância ao estresse, maior oxigenação feto-placentária, aumento da densidade de vilosidades na placenta, melhor aporte de nutrientes e avançada maturação neurocomportamental (Clapp, Kim et al. 2002; Clapp 2003; Melzer, Schutz et al. 2010).

Em modelos animais, o nosso grupo observou que ratas gestantes treinadas em esteira (5 dias/semana, progressiva diminuição da duração 50 – 20 minutos/dia, a 40% do VO_{2max}) apresentaram um menor ganho de peso corporal e um aumento no consumo de oxigênio de repouso (VO_2 de repouso) (Amorim, dos Santos et al. 2009). Nos filhotes durante a lactação, foi observada uma melhora na ontogênese reflexa e na maturação física (Fidalgo, Macêdo et al. 2010; Falcão-Tebas, Bento-Santos et al. 2011). Os mecanismos subjacentes parecem se fundamentar em alterações na comunicação materno-fetal via placenta. Gestantes exercitadas (20 min/dia, 3-5 dias/semana, com intensidade a $55-60\%$ VO_{2max}) tiveram maior eficiência em interagir com o feto devido ao maior volume funcional placentário. Estima-se que o volume placentário de sangue seja maior na 20^a e 40^a semana de gestação em mulheres que praticavam exercício físico (caminhadas diárias a 60% do VO_{2max}) comparadas as não exercitadas (sedentárias). Outro mecanismo proposto é que o treinamento físico de intensidade leve/moderada aumenta o consumo de oxigênio de repouso. Sugere-se então, que uma maior quantidade de oxigênio e nutrientes possa ser destinada ao feto, podendo modular positivamente seu crescimento e desenvolvimento.

As repercussões da atividade física regular podem ser entendidas no contexto da plasticidade fenotípica (Leandro, Fidalgo et al. 2012). O balanço energético durante a gestação é um fator importante que afeta a relação entre nutrição materna e o peso ao nascer (Leandro, Amorim et al. 2009). Mulheres subnutridas de comunidades rurais dos países em desenvolvimento têm cargas altas de atividade física (trabalho agrícola e atividades domésticas) e seus filhos apresentam baixo peso ao nascer (Rao, Kanade et al. 2003). Extrema

carga de trabalho também tem sido associada ao aumento da taxa de aborto e bebês prematuros (Rao, Kanade et al. 2003). Por outro lado, atividade física de baixa intensidade e realizada sistematicamente está associada ao aumento do peso ao nascer mesmo em mulheres que passaram por privação dietética (Clapp 2006).

O nosso grupo tem utilizado o rato como modelo experimental para avaliar os efeitos moduladores da atividade física em animais submetidos à desnutrição perinatal (Fidalgo, Macêdo et al. 2010; Falcão-Tebas, Bento-Santos et al. 2011). Ratos cujas mães foram desnutridas (caseína 8%) durante a gestação e lactação e/ou treinadas (50, 30 e 20min/dia na 1ª, 2ª e 3ª semana respectivamente; 5 dias/semana, 4 semanas antes e 3 semanas durante a gestação, com intensidade de ~40% do VO_{2max}), foram avaliados quanto à parâmetros murinométricos e sensorio-motores (Falcão-Tebas, Bento-Santos et al. 2011). Observamos que a desnutrição perinatal atrasa o crescimento somático e a maturação dos reflexos em animais. Todavia, filhotes de mães submetidas à desnutrição associada ao treinamento físico, tiveram o peso corporal, o comprimento naso-anal e a maturação de reflexos normalizados em relação aos seus controles apenas desnutridos (Falcão-Tebas, Bento-Santos et al. 2011). Utilizando o mesmo desenho experimental, observamos também que o treinamento físico na gestação atenuou os efeitos da desnutrição relativamente ao peso ao nascer, eixo latero-lateral e ântero-posterior do crânio (Fidalgo, Macêdo et al. 2010). Na vida adulta, os filhotes provindos de mães desnutridas e treinadas apresentaram uma menor expressão de leptina no músculo esquelético e concentrações plasmáticas normais de leptina quando comparados aos seus pares apenas desnutridos (Fidalgo, Falcão-Tebas et al. 2012).

Os mecanismos subjacentes parecem se fundamentar em alterações na comunicação materno-fetal via placenta (Clapp 2003; Clapp 2006). Gestantes exercitadas (20 min/dia, 3-5 dias/semana, com intensidade a 55-60% VO_{2max}) apresentaram uma maior eficiência em interagir com o feto devido ao maior volume funcional placentário (Clapp, Kim et al. 2000). Estima-se que o volume placentário de sangue seja maior na 20ª e 40ª semana de gestação em mulheres exercitadas (60% do VO_{2max}) comparadas as não exercitadas (Thomas, Clapp et al. 2008). Outro mecanismo proposto é que o treinamento físico de intensidade leve/moderada aumenta o consumo de oxigênio de repouso mesmo diante da desnutrição (Amorim, dos Santos et al. 2009). Sugere-se então, que uma maior quantidade de oxigênio e nutrientes possa ser destinada ao feto, podendo modular positivamente seu crescimento e desenvolvimento mesmo diante de uma menor demanda de nutrientes. Um estudo recente do nosso grupo demonstrou que ratas desnutridas na gestação apresentaram uma menor secreção de insulina e uma maior glicemia de jejum (Leandro, Fidalgo et al. 2012). Estes efeitos foram atenuados nas

ratas desnutridas e treinadas consolidando o papel protetor do treinamento físico relativamente aos efeitos da desnutrição (Leandro, Fidalgo et al. 2012).

Amorim *et al* (2009) observaram um menor *catch up* de crescimento em filhotes adultos provindos de mães desnutridas/treinadas quando comparados aos seus pares apenas desnutridos. Ademais, aos 90 dias de idade, estes filhotes apresentaram um ganho de peso normal e indicadores de crescimento e desenvolvimento similares aos seus controles. Utilizando o mesmo modelo experimental, nós observamos que estes filhotes aos 30, 60 e 90 dias de idade apresentaram padrões normais relativamente à atividade locomotora no teste de “*open field*” (tempo de parada, potência, velocidade de reação, distância percorrida e número de paradas) [dados não publicados].

Embora os mecanismos subjacentes ainda não estejam totalmente estabelecidos, acredita-se que fatores epigenéticos também possam regular os efeitos benéficos do exercício físico. Por exemplo, o exercício físico estimula a desmetilação do DNA de fatores neurotróficos do encéfalo (BDNF-IV) e eleva os níveis de proteínas envolvidas na metilação e na expressão de RNAm, e aumenta a acetilação de histonas (Gomez-Pinilla, Zhuang et al. 2011). Caso estas alterações ocorram durante o período crítico do desenvolvimento, a atividade física assume importância fundamental no controle da transcrição gênica no contexto dos efeitos da desnutrição perinatal e da plasticidade. De acordo com os avanços do conhecimento sobre a origem desenvolvimentista da saúde e da doença e os fatores epigenômicos, os avanços do estudo da atividade física durante a gestação abrem novas possibilidades terapêuticas de baixo custo para atenuar os efeitos de transtornos nutricionais precoces.

Conclusão

O aumento da prevalência de doenças metabólicas na vida adulta tem sido associado aos fatores genéticos, aos fatores ambientais (estilo de vida assumido na infância e na adolescência) e aos fatores epigenéticos (estilo de vida materno). Em períodos críticos do desenvolvimento (gestação, lactação e primeira infância), o organismo reage aos desafios impostos pelo ambiente alterando a sua forma, estado, movimento ou padrão de atividade. Neste sentido, a falta ou o aumento do aporte nutricional durante estes períodos podem resultar em alterações permanentes na estrutura e função de órgãos. Contudo, estes efeitos não assumem um caráter determinista, e a prática de atividade física durante a infância e adolescência assumem um papel importante na modulação do comportamento na vida adulta.

Ademais, o nível de atividade física materno também está associado a adaptações fisiológica para a mãe (melhor função cardiovascular, ganho de peso limitado, diminuição do desconforto músculo-esquelético, dentre outros) e para o feto (melhor tolerância ao estresse, maior oxigenação feto-placentária, aumento da densidade de vilosidades na placenta e melhor aporte de nutrientes). Estas alterações são entendidas no contexto da plasticidade fenotípica, onde o organismo se adapta a uma ambiente precoce, alterando o seu fenótipo de forma a otimizar suas estratégias de reprodução e sobrevivência.

Referências

- (2002). "ACOG committee opinion. Exercise during pregnancy and the postpartum period. Number 267, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists." Int J Gynaecol Obstet **77**(1): 79-81.
- Albuquerque, D., C. Nobrega, et al. (2012). "Assessment of obesity and abdominal obesity among Portuguese children." Acta medica portuguesa **25**(3): 169-173.
- Amorim, M. F., J. A. dos Santos, et al. (2009). "Can physical exercise during gestation attenuate the effects of a maternal perinatal low-protein diet on oxygen consumption in rats?" Experimental physiology **94**(8): 906-913.
- Barchuk, A. R., A. S. Cristino, et al. (2007). "Molecular determinants of caste differentiation in the highly eusocial honeybee *Apis mellifera*." BMC developmental biology **7**: 70.
- Barker, D. J. (1991). "The intrauterine environment and adult cardiovascular disease." Ciba Found Symp **156**: 3-10; discussion 10-16.
- Barker, D. J., A. R. Bull, et al. (1990). "Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life." BMJ **301**(6746): 259-262.
- Barker, D. J., J. G. Eriksson, et al. (2002). "Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis." Int J Epidemiol **31**(6): 1235-1239.
- Barker, D. J., C. Osmond, et al. (2005). "Trajectories of growth among children who have coronary events as adults." The New England journal of medicine **353**(17): 1802-1809.
- Barreto-Medeiros, J. M., E. G. Feitoza, et al. (2004). "Malnutrition during brain growth spurt alters the effect of fluoxetine on aggressive behavior in adult rats." Nutritional neuroscience **7**(1): 49-52.

- Barreto Medeiros, J. M., J. E. Cabral Filho, et al. (2002). "Early malnourished rats are not affected by anorexia induced by a selective serotonin reuptake inhibitor in adult life." Nutritional neuroscience 5(3): 211-214.
- Barros, K. M., R. Manhaes-De-Castro, et al. (2006). "A regional model (Northeastern Brazil) of induced mal-nutrition delays ontogeny of reflexes and locomotor activity in rats." Nutritional neuroscience 9(1-2): 99-104.
- Bateson, P., D. Barker, et al. (2004). "Developmental plasticity and human health." Nature 430(6998): 419-421.
- Bauldry, S., M. J. Shanahan, et al. (2012). "A life course model of self-rated health through adolescence and young adulthood." Social science & medicine 75(7): 1311-1320.
- Beunen, G. P., R. M. Malina, et al. (1992). "Physical activity and growth, maturation and performance: a longitudinal study." Medicine and science in sports and exercise 24(5): 576-585.
- Bielemann, R. M., A. M. Cascaes, et al. (2012). "Objectively Measured Physical Activity in Children from a Southern Brazilian City: A Population-Based Study." Journal of physical activity & health.
- Bringolf-Isler, B., L. Grize, et al. (2009). "Assessment of intensity, prevalence and duration of everyday activities in Swiss school children: a cross-sectional analysis of accelerometer and diary data." The international journal of behavioral nutrition and physical activity 6: 50.
- Bruce, K. D. and M. A. Hanson (2010). "The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome." J Nutr 140(3): 648-652.
- Clapp, J. F. (2006). "Effects of Diet and Exercise on Insulin Resistance during Pregnancy." Metab Syndr Relat Disord 4(2): 84-90.
- Clapp, J. F., 3rd (2003). "The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and fetoplacental growth." European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 110 Suppl 1: S80-85.
- Clapp, J. F., 3rd (2003). "The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and fetoplacental growth." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 110 Suppl 1: S80-85.
- Clapp, J. F., 3rd, H. Kim, et al. (2000). "Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth." Am J Obstet Gynecol 183(6): 1484-1488.
- Clapp, J. F., 3rd, H. Kim, et al. (2002). "Continuing regular exercise during pregnancy: effect of exercise volume on fetoplacental growth." American journal of obstetrics and gynecology 186(1): 142-147.

- Costa-Silva, J. H., P. A. Silva, et al. (2009). "Chronic undernutrition alters renal active Na⁺ transport in young rats: potential hidden basis for pathophysiological alterations in adulthood?" Eur J Nutr **48**(7): 437-445.
- Danner, F. W. (2008). "A national longitudinal study of the association between hours of TV viewing and the trajectory of BMI growth among US children." Journal of pediatric psychology **33**(10): 1100-1107.
- de Onis, M., A. W. Onyango, et al. (2006). "Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes." Public Health Nutr **9**(7): 942-947.
- dos Santos Oliveira, L., D. P. de Lima, et al. (2011). "Early weaning programs rats to have a dietary preference for fat and palatable foods in adulthood." Behavioural processes **86**(1): 75-80.
- Dulloo, A. G. (2008). "Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **22**(1): 155-171.
- Falcão-Tebas, F., A. Bento-Santos, et al. (2011). "Maternal low protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats." British Journal of Nutrition.
- Falcao-Tebas, F., A. Bento-Santos, et al. (2012). "Maternal low-protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats." The British journal of nutrition **107**(3): 372-377.
- Fidalgo, M., F. Falcao-Tebas, et al. (2012). "Programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal protein restriction during gestation and lactation are attenuated by maternal moderate-low physical training." The British journal of nutrition: 1-8.
- Fidalgo, M., É. M. C. d. Macêdo, et al. (2010). "Efeito do treinamento físico e da desnutrição durante a gestação sobre os eixos cranianos de ratos neonatos." Revista Brasileira de Medicina do Esporte **16**: 441-444.
- Freitas-Silva, S. R., R. Manhaes-de-Castro, et al. (2008). "Is the maturation of monosynaptic stretch reflex in rats affected by neonatal malnutrition?" Nutritional neuroscience **11**(5): 207-212.
- Garber, C. E., B. Blissmer, et al. (2011). "American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise." Med Sci Sports Exerc **43**(7): 1334-1359.

- Ginter, E. and V. Simko (2012). "Global prevalence and future of diabetes mellitus." Advances in experimental medicine and biology **771**: 35-41.
- Gluckman, P. D., M. A. Hanson, et al. (2007). "Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective." American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council **19**(1): 1-19.
- Godfrey, K. M., P. D. Gluckman, et al. (2010). "Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives." Trends Endocrinol Metab **21**(4): 199-205.
- Gomez-Pinilla, F., Y. Zhuang, et al. (2011). "Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation." Eur J Neurosci **33**(3): 383-390.
- Guijarro de Armas, M. A., S. Monereo Megias, et al. (2012). "[Prevalence of metabolic syndrome in a population of obese children and adolescents]." Endocrinol Nutr **59**(3): 155-159.
- Hack, M., D. Wilson-Costello, et al. (2000). "Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995." Arch Pediatr Adolesc Med **154**(7): 725-731.
- Hahn, M., S. Dambacher, et al. (2010). "Heterochromatin dysregulation in human diseases." J Appl Physiol **109**(1): 232-242.
- Hales, C. N. and D. J. Barker (1992). "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis." Diabetologia **35**(7): 595-601.
- Hales, C. N. and D. J. Barker (2001). "The thrifty phenotype hypothesis." Br Med Bull **60**: 5-20.
- Hallal, P. C., S. C. Dumith, et al. (2012). "Infancy and childhood growth and physical activity in adolescence: prospective birth cohort study from Brazil." The international journal of behavioral nutrition and physical activity **9**: 82.
- Hallal, P. C., J. C. Wells, et al. (2006). "Early determinants of physical activity in adolescence: prospective birth cohort study." BMJ **332**(7548): 1002-1007.
- IBGE, I. B. d. G. e. E.-. (2010). "Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008 - 2009."
- Kumon, M., K. Yamamoto, et al. (2010). "Maternal dietary restriction during lactation influences postnatal growth and behavior in the offspring of mice." Neurochem Int **57**(1): 43-50.

- Langley-Evans, S. C., Z. C. Daniel, et al. (2011). "Protein restriction in the pregnant mouse modifies fetal growth and pulmonary development: role of fetal exposure to {beta}-hydroxybutyrate." Exp Physiol **96**(2): 203-215.
- Leandro, C. G., M. F. Amorim, et al. (2009). "Pode a atividade física materna modular a programação fetal induzida pela nutrição?" Revista de Nutrição **22**: 559-569.
- Leandro, C. G., R. M. d. Castro, et al. (2007). "Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico." Revista Brasileira de Medicina do Esporte **13**(5): 343-348.
- Leandro, C. G., M. Fidalgo, et al. (2012). "Maternal Moderate Physical Training during Pregnancy Attenuates the Effects of a Low-Protein Diet on the Impaired Secretion of Insulin in Rats: Potential Role for Compensation of Insulin Resistance and Preventing Gestational Diabetes Mellitus." Journal of biomedicine & biotechnology **In Press**.
- Lopes de Souza, S., R. Orozco-Solis, et al. (2008). "Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake." The European journal of neuroscience **27**(6): 1400-1408.
- Luzardo, R., P. A. Silva, et al. (2011). "Metabolic programming during lactation stimulates renal Na⁺ transport in the adult offspring due to an early impact on local angiotensin II pathways." PLoS One **6**(7): e21232.
- Machado Rodrigues, A. M., M. J. Coelho e Silva, et al. (2010). "Confounding effect of biologic maturation on sex differences in physical activity and sedentary behavior in adolescents." Pediatric exercise science **22**(3): 442-453.
- Malina, R. M. (1994). "Physical growth and biological maturation of young athletes." Exercise and sport sciences reviews **22**: 389-433.
- Marcondes, F. K., F. J. Bianchi, et al. (2002). "Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations." Braz J Biol **62**(4A): 609-614.
- Martinez-Gomez, D., J. C. Eisenmann, et al. (2009). "The role of physical activity and fitness on the metabolic syndrome in adolescents: effect of different scores. The AFINOS Study." Journal of physiology and biochemistry **65**(3): 277-289.
- Mello, R. R., K. S. Silva, et al. (2009). "Predictive factors for neuromotor abnormalities at the corrected age of 12 months in very low birth weight premature infants." Arq Neuropsiquiatr **67**(2A): 235-241.
- Melzer, K., Y. Schutz, et al. (2010). "Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes." Sports Med **40**(6): 493-507.

- Mesquita, F. F., J. A. Gontijo, et al. (2010). "Maternal undernutrition and the offspring kidney: from fetal to adult life." Braz J Med Biol Res **43**(11): 1010-1018.
- Mitchell, J. A., R. R. Pate, et al. (2013). "Time spent in sedentary behavior and changes in childhood BMI: a longitudinal study from ages 9 to 15 years." International journal of obesity **37**(1): 54-60.
- Morris, T. J., M. Vickers, et al. (2009). "Transcriptional profiling of rats subjected to gestational undernourishment: implications for the developmental variations in metabolic traits." PLoS One **4**(9): e7271.
- Moura-Dos-Santos, M., J. Wellington-Barros, et al. (2013). "Permanent deficits in handgrip strength and running speed performance in low birth weight children." American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council **25**(1): 58-62.
- Nader, P. R., R. H. Bradley, et al. (2008). "Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years." JAMA : the journal of the American Medical Association **300**(3): 295-305.
- Obeid, J., T. Nguyen, et al. (2011). "Physical activity in Ontario preschoolers: prevalence and measurement issues." Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme **36**(2): 291-297.
- Ozanne, S. E. and C. N. Hales (2004). "Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice." Nature **427**(6973): 411-412.
- Ozanne, S. E., C. B. Jensen, et al. (2005). "Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression." Diabetologia **48**(3): 547-552.
- Park, M. H., C. Falconer, et al. (2012). "The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review." Obes Rev.
- Raiah, M., R. Talhi, et al. (2012). "[Overweight and obesity in children aged 6-11 years: prevalence and associated factors in Oran]." Sante publique **24**(6): 561-571.
- Rao, S., A. Kanade, et al. (2003). "Maternal activity in relation to birth size in rural India. The Pune Maternal Nutrition Study." Eur J Clin Nutr **57**(4): 531-542.
- Ravelli, G. P., Z. A. Stein, et al. (1976). "Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy." N Engl J Med **295**(7): 349-353.
- Rizzo, N. S., J. R. Ruiz, et al. (2007). "Relationship of physical activity, fitness, and fatness with clustered metabolic risk in children and adolescents: the European youth heart study." The Journal of pediatrics **150**(4): 388-394.

- Stabelini Neto, A., J. E. Sasaki, et al. (2011). "Physical activity, cardiorespiratory fitness, and metabolic syndrome in adolescents: a cross-sectional study." BMC public health **11**: 674.
- Stearns, S., G. de Jong, et al. (1991). "The effects of phenotypic plasticity on genetic correlations." Trends in ecology & evolution **6**(4): 122-126.
- Taioli, E., L. Gaspari, et al. (2003). "Polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and lung cancer below the age of 45 years." Int J Epidemiol **32**(1): 60-63.
- Thomas, D. M., J. F. Clapp, et al. (2008). "A foetal energy balance equation based on maternal exercise and diet." J R Soc Interface **5**(21): 449-455.
- Thompson, N. M., A. M. Norman, et al. (2007). "Prenatal and postnatal pathways to obesity: different underlying mechanisms, different metabolic outcomes." Endocrinology **148**(5): 2345-2354.
- Toscano, A. E., R. Manhaes-de-Castro, et al. (2008). "Effect of a low-protein diet during pregnancy on skeletal muscle mechanical properties of offspring rats." Nutrition **24**(3): 270-278.
- Wells, J. C. (2010). "Maternal capital and the metabolic ghetto: An evolutionary perspective on the transgenerational basis of health inequalities." Am J Hum Biol **22**(1): 1-17.
- Wells, J. C. (2011). "The thrifty phenotype: An adaptation in growth or metabolism?" American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council **23**(1): 65-75.
- West-Eberhard, M. J. (1986). "Alternative adaptations, speciation, and phylogeny (A Review)." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **83**(5): 1388-1392.
- Wijnhoven, T. M., J. M. van Raaij, et al. (2013). "WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children." Pediatric obesity **8**(2): 79-97.
- Wong, J. O., T. D. Tan, et al. (2010). "Comparison of the efficacy of parecoxib versus ketorolac combined with morphine on patient-controlled analgesia for post-caesarean delivery pain management." Acta Anaesthesiol Taiwan **48**(4): 174-177.
- Xiao, X., Z. X. Zhang, et al. (2010). "Low birth weight is associated with components of the metabolic syndrome." Metabolism **59**(9): 1282-1286.
- Xu, H., Y. Li, et al. (2012). "Prevalence of the metabolic syndrome among children from six cities of China." BMC Public Health **12**: 13.

- Yu, Z. B., S. P. Han, et al. (2011). "Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis." Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity **12**(7): 525-542.
- Zavorsky, G. S. and L. D. Longo (2011). "Exercise guidelines in pregnancy: new perspectives." Sports Med **41**(5): 345-360.

Anexos

Anexo A – Aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br



Recife, 02 de agosto de 2011.

Ofício nº 386/11

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: **Prof. Raul Manhaes de Castro**
Departamento de Pós Graduação em Nutrição
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076.022745/2011-11

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, **"Desnutrição perinatal e atividade física voluntária: Estudo de parâmetros metabólicos no músculo esquelético, no fígado e no tecido adiposo dos filhotes na vida adulta."**

Concluimos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEUA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, que trata da questão do uso de animais para fins científicos e didáticos.

Diante do exposto, emitimos **parecer favorável** aos protocolos experimentais a serem realizados.

Origem dos animais: Biotério do Departamento de Nutrição;
Animais: Ratos; Linhagem: Wistar; Sexo: Machos e Fêmeas;
Idade: 0 a 150 dias;
Número de animais previsto no protocolo: 88 animais (ratas adultas e seu filhotes).

Atenciosamente,

Maria Teresa Jansen
Profa. Maria Teresa Jansen
Presidente do CEEA



Anexo B – Comprovante de submissão do artigo de revisão

Anexo B

#RBME-1797 *Atividade física, nutrição e qualidade de vida: uma abordagem à luz da plasticidade fenotípica*

- [Resumo](#)
- [Avaliação](#)
- [Edição](#)

Submissão

Autores	Carol Gois Leandro, Gisélia Santana Muniz, Renata Beserra, Ana Elisa Toscano, João Henrique Costa Silva, Raul Manhães-de-Castro
Título	Atividade física, nutrição e qualidade de vida: uma abordagem à luz da plasticidade fenotípica
Documento original	RBME-1797-120826-604816-1-SM.docx 2013-07-17
Docs. sup.	Nenhum(a) Incluir documento suplementar
Submetido por	Dr Carol Gois Leandro
Data de submissão	julho 17, 2013 - 11:38
Seção	Medicina do Exercício Clínica - Artigo de Revisão
Editor	Nenhum(a) designado(a)
Comentários do Autor	Prezado Editor, Este artigo de revisão está trazendo uma nova perspectiva sobre a relação entre Atividade Física, Nutrição e Plasticidade Fenotípica. Trata-se de uma abordagem sobre dois modelos teóricos no âmbito da Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença associando o estilo de vida (atividade física e dieta) no período perinatal e as repercussões na vida adulta. Com os melhores cumprimentos, Carol Leandro

Situação

Situação	Aguardando designação
Iniciado	2013-07-17
Última alteração	2013-07-17

Metadados da submissão

Autores

Nome	Carol Gois Leandro
URL do currículo online	http://lattes.cnpq.br/7419672108203411
Instituição/Afiliação	—
País	Brasil
Resumo da Biografia	Coordenadora do Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte do Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão - Universidade Federal de Pernambuco (CAV-UFPE) Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica (CAV-UFPE). Membro Permanente do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

(UFPE).

Contato principal para correspondência.

Nome Gisélia Santana Muniz
 URL do currículo online <http://lattes.cnpq.br/6271769552316547>
 Instituição/Afiliação Departamento de Nutrição - UFPE
 País Brasil
 Resumo da Biografia Departamento de Nutrição - UFPE

Nome Renata Beserra
 URL do currículo online <http://lattes.cnpq.br/0624317439200043>
 Instituição/Afiliação Doutorado em Nutrição
 Departamento de Nutrição - UFPE
 País Brasil
 Resumo da Biografia Mestrado em Nutrição
 Departamento de Nutrição - UFPE

Nome Ana Elisa Toscano
 URL do currículo online <http://lattes.cnpq.br/9892552443762510>
 Instituição/Afiliação Centro Acadêmico de Vitória - Universidade Federal de Pernambuco
 País —
 Resumo da Biografia Núcleo de Enfermagem - Centro Acadêmico de Vitória - UFPE

Nome João Henrique Costa Silva
 URL do currículo online <http://lattes.cnpq.br/3393089418655178>
 Instituição/Afiliação Centro Acadêmico de Vitória - UFPE
 País Brasil
 Resumo da Biografia Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte do Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão - Universidade Federal de Pernambuco (CAV-UFPE).
 Vice-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica (CAV-UFPE).
 Membro Permanente do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento (UFPE).

Nome Raul Manhães-de-Castro
 URL do currículo online <http://lattes.cnpq.br/7587820218247348>
 Instituição/Afiliação Departamento de Nutrição - UFPE
 País Brasil
 Resumo da Biografia Departamento de Nutrição - UFPE
 Coordenador do Programa de Pós-graduação em Nutrição - UFPE.

Título e Resumo

Título Atividade física, nutrição e qualidade de vida: uma abordagem à luz da plasticidade fenotípica

Resumo Atualmente, a prevalência de fatores de risco de doenças cardiovasculares tem aumentado em todo o mundo. Fatores como transição nutricional, estabilidade econômica, avanço tecnológico, aumento do consumo de alimentos calóricos e reduzido gasto de energia com atividade física. Este cenário é particularmente

importante na população pediátrica, desde a infância até a adolescência. O estilo de vida assumido na infância e na adolescência parece ter um papel importante na prática de atividade física na vida adulta. O presente estudo tem como objetivo, discutir a relação entre nutrição, atividade física e qualidade de vida nas diferentes fases de crescimento e desenvolvimento no contexto da plasticidade fenotípica.

Indexação

Idioma pt

Apoio e financiamento

Agências CNPq, FACEPE e CAPES

Atha Comunicação e Editora Ltda Rua Machado Bittencourt, 190 conj. 410 CEP: 04044-903 Vila Clementino São Paulo - SP Tel.: 55 11 5579-5308/ 5087-9502 atharbme@uol.com.br