

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO  
MESTRADO EM NUTRIÇÃO  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: BASES EXPERIMENTAIS DA NUTRIÇÃO

MARIANA GOMES DE SÁ RAMALHO

REPERCUSSÕES FISIO-METABÓLICAS EM RATOS DESMAMADOS, ATIVOS OU  
NÃO, ORIUNDOS DE MÃES ALIMENTADAS COM DIETA RESTRITA EM  
ENERGIA NA VIDA PERINATAL

RECIFE

2017

MARIANA GOMES DE SÁ RAMALHO

REPERCUSSÕES FISIO-METABÓLICAS EM RATOS DESMAMADOS, ATIVOS  
OU NÃO, ORIUNDOS DE MÃES ALIMENTADAS COM DIETA RESTRITA EM  
ENERGIA NA VIDA PERINATAL

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

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth do  
Nascimento.

Co-orientadora: Profa. Dra. Gisélia de  
Santana Muniz.

RECIFE

2017

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

R165r      Ramalho, Mariana Gomes de Sá.  
Repercussões fisio-metabólicas em ratos desmamados, ativos ou não, oriundos de mães alimentadas com dieta restrita em energia na vida perinatal / Mariana Gomes de Sá Ramalho.– 2017.  
79 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientadora: Elizabeth do Nascimento.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Recife, 2017.  
Inclui referências.

1. Restrição calórica. 2. Atividade física. 3. Metabolismo. 4. Ratos. 5. Dieta ocidentalizada. I. Nascimento, Elizabeth do (Orientadora). II. Título.

612.3      CDD (23.ed.)                      UFPE (CCS2017-316)

**MARIANA GOMES DE SÁ RAMALHO**

**REPERCUSSÕES FISIO-METABÓLICAS EM RATOS DESMAMADOS  
ORIUNDOS DE MÃES ALIMENTADAS COM DIETA RESTRITA EM ENERGIA  
NA VIDA PERINATAL**

Dissertação aprovada em 22/02/2017

---

Profº Drº Diogo Antônio Alves de Vasconcelos

Centro Acadêmico de Vitória- CAV/UFPE

---

Profº Drº Eduardo Carvalho Lira

Departamento de Fisiologia e Farmacologia - DFF /UFPE

---

Profª Drª Edigleide Maria Figueiroa Barreto

Departamento de Nutrição / UFPE

RECIFE

2017

Dedico este trabalho a minha mãe, Benilde Ramalho, por todo amor, por sempre apoiar minhas escolhas, compreender minhas limitações, e principalmente por me ensinar a ter fé. Nos momentos difíceis, me acalmava dizendo: “Tenha fé, minha filha! Dê o seu melhor e tudo vai dar certo...”.

Meu exemplo de força, meu motivo para seguir em frente e a luz que ilumina meu caminho. Saudades.

## Agradecimentos

Agradeço a Deus por sempre me conceder bênçãos, cuidar dos meus caminhos, e me amparar nos momentos de dificuldade.

A minha família e aos meus amigos, por todo apoio e amor. Em especial, ao meu irmão Juninho por estar sempre ao meu lado, aguentar meus estresses e me acordar em horários alternativos nos dias complicados. Ao meu pai, por ser meu eterno exemplo de sabedoria.

A professora Elizabeth, pela oportunidade de ser sua orientanda e por cada ensinamento transmitido durante esses anos. Minha admiração pelo seu trabalho, inteligência e dedicação é imensa.

A minha co-orientadora Gisélia, pela sua disponibilidade em ajudar e por toda contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Aos ratinhos, que doam suas vidas em nome da ciência.

Aos meus colegas, mestrandos e doutorandos, pelo conhecimento dividido e pela cumplicidade nesses dois anos. Todos têm um lugar especial no meu coração.

A Dani Aquino, por ser minha maior companheira desde o primeiro dia dessa jornada, um presente que veio com brinde (Bentito).

A Carol Oliveira por sua amizade, generosidade e nobreza de sempre ajudar.

A Cornélio e as Nathálias, por toda ajuda e união no dia a dia da pesquisa.

Ao Seu França, que vou sentir falta de aperrear, por todos os sermões e colaboração.

A todos os professores da pós-graduação em nutrição da UFPE, sempre fontes de inspiração.

A todos os funcionários do departamento de nutrição da UFPE. Em especial ao Seu Pedro, Manoel e as secretárias Cecília e Neci.

A Raíssa (que merecia um agradecimento oficial desde a graduação), pelo incentivo para encarar esse desafio e por saber que posso sempre contar com sua ajuda nas caminhadas.

## RESUMO

A restrição energética e/ou nutricional no início da vida tem sido relacionada ao desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta. Em contrapartida, existe a hipótese de que se o organismo permanecer no mesmo ambiente nutricional da vida perinatal os riscos são minimizados. Em adição, a atividade física tem sido advogada como um fator de intervenção benéfico e não invasivo para prevenir ou reverter esses riscos. Portanto, o objetivo desta dissertação foi avaliar parâmetros fisio-metabólicos de filhotes submetidos aos tratamentos dietéticos pré e pós-lactação associados ou não a intervenção da atividade física. A partir da 3ª semana de gestação e por toda a lactação ratas *Wistar* foram alimentadas com dieta controle ou recebiam dieta hipocalórica. Ao desmame 10 grupos foram formados segundo as dietas e a prática de atividade física: Controle-inativo (NNI); Controle-ativo (NNA), Hipocalórico-normocalórico-inativo (HNI), Hipocalórico-normocalórico-ativo (HNA), Hipocalórico-hipocalórico-inativo (HHI), Hipocalórico-hipocalórico-ativo (HHA), Hipocalórico ocidentalizado-inativo (HOI), hipocalórico-ocidentalizado-ativo (HOA), Controle-Ocidentalizado- inativo (NOI) e Controle-Ocidentalizado-ativo (NOA). Avaliou-se: peso corporal, consumo e preferência alimentar, parâmetros bioquímicos, gordura visceral e peso de órgãos. A restrição energética perinatal promoveu menor peso corporal ao desmame. Porém, a partir do desmame, o peso foi recuperado em todos os grupos independente das dietas oferecidas e/ou da prática de atividade física. A média semanal de ingestão alimentar não diferiu entre os grupos. O teste de preferência alimentar revelou tanto influência da dieta como da atividade física. A restrição energética contínua mostrou-se deletéria em diversos parâmetros bioquímicos, e, se a dieta ocidentalizada era ofertada, os efeitos adversos eram menos agressivos ao grupo HOA que ao NOA. **Conclui-se** que as alterações metabólicas foram mais proeminentes em animais com dieta hipocalórica contínua, mas os demais parâmetros metabólicos não foram acentuados quando comparados aos grupos normocalóricos também alimentados com dieta ocidentalizada. Restrição calórica contínua e atividade física demonstraram associação com a preferência por carboidratos em ratos adultos jovens.

Palavras-chave: Restrição calórica. Atividade física. Metabolismo. Ratos. Dieta ocidentalizada.

## ABSTRACT

Caloric and nutritional restriction in early life has been related to the development of chronic diseases in adult life. In contrast, there is a hypothesis that the body remains in the same nutritional environment of perinatal life the risks are minimized. In addition, physical activity is a beneficial and non-invasive intervention factor to prevent or reverse these risks. Therefore, the objective of this study was to evaluate the physio-metabolic parameters of puppies submitted to pre and post-lactation dietary treatments associated or not with physical activity intervention. From the 3rd week of gestation and lactation of *Wistar* rats, they remained with diet control or began to receive a low-calorie diet until the end of lactation. At weaning 10 groups formed according to diets and one practice of physical activity: Control-inactive (NNI); Control-active (NNA); Hypocaloric-normocaloric-inactive (HNI); Hypocaloric-normocaloric-active (HNA); Hypocaloric-hypocaloric-inactive (HHI); Hypocaloric-hypocaloric-active (HHA), Hypocaloric-westernized-inactive (HOI); Hypocaloric-westernized-active (HOA); Control-westernized-inactive (NOI); Control-westernized-active (HOA). Were evaluated: body weight, food intake, food preference, biochemical parameters, visceral fat and weight organs. The perinatal energy restriction promoted a lower body weight at weaning. However, after weaning, weight was recovered in all groups independent of diet and /or physical activity. The mean weekly intake did not differ between groups. The food preference test revealed that the set of pre and post-weaning diets, as well as physical activity, showed an influence on dietary choices. Continuous energy restriction proved to be deleterious to several biochemical factors, and when the westernized diet is offered, the adverse effects were less aggressive to the HOA group than to NOA. It was concluded that the metabolic alterations were higher in animals with a continuous hypocaloric diet, but the other metabolic parameters were not accentuated when compared to the normocaloric groups also fed with westernized diet. Continuous caloric restriction and physical activity demonstrated association with a carbohydrate preference in adult rats.

Keywords: Caloric restriction. Physical activity. Metabolism. Rats. Westernized diet



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Evolução ponderal (A) e ganho de peso (B) na vida perinatal e após o desmame (C, D) de ratos submetidos a diferentes tratamentos dietéticos no perinatal e pós –natal submetidos ou não a atividade física aquática.....	<b>29</b>
Figura 2	Consumo médio de ração (g) semanal por grupo a partir dos 21 dias de vida.....	<b>30</b>
Figura 3	Consumo em percentual (%) de dietas utilizadas em teste de preferência alimentar de macronutrientes por grupos, (A) protéica; (B), glicídica, (C) lipídica.....	<b>31</b>
Figura 4	Preferência alimentar de macronutrientes por grupo de animais submetidos a diferentes tratamentos dietéticos no perinatal e pós-natal submetidos ou não a atividade física aquática.....	<b>32</b>
Figura 5	Evolução ponderal perinatal (A) e pós desmame (B) de ratos com dieta hipocalórica ou controle na vida perinatal seguida da oferta de dieta ocidentalizada no pós-desmame, submetidos ou não a prática de atividade física.....	<b>38</b>
Figura 6	Ganho de peso perinatal (A) e pós desmame (B) de ratos com dieta hipocalórica ou controle na vida perinatal seguida da oferta de dieta ocidentalizada no pós-desmame submetidos ou não a atividade física.....	<b>39</b>
Figura 7	Consumo médio de ração(g) semanal por grupo a partir dos 21 dias de vida.....	<b>39</b>
Figura 8	Média da ingestão das três dietas ofertadas durante o teste de preferência alimentar entre os grupos (A) e o percentual de ingestão de cada dieta por cada grupo (B).....	<b>40</b>
Figura 9	- Média de consumo (g) de dietas utilizadas em teste de preferência alimentar de macronutrientes por grupos: NOI (B); NOA (C); HOI (D); HOA(E).....	<b>41</b>

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1-Esquema de distribuição de grupos experimentais de acordo com a dieta ofertada por período de vida e a prática de atividade física.....**23**

Quadro 2- Composição de macronutrientes segundo o Valor energético total (VET) da ração comercial e respectivas dietas experimentais, baseadas na AIN-93G para roedores: dieta comercial, controle, hipocalórica e ocidentalizada.....**23**

Quadro 3- Composição de macronutrientes segundo o Valor energético total (VET) das rações utilizadas para no teste de preferência alimentar agudo.....**25**

Quadro 4 -Esquema de distribuição de grupos experimentais de acordo com a dieta ofertada por período de vida e a prática de atividade física. PARTE 1.....**27**

Quadro 5 -Esquema de distribuição de grupos experimentais de acordo com a dieta ofertada por período de vida e a prática de atividade física. PARTE 2.....**27**

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeito de diferentes tipos de dieta e atividade física sobre os parâmetros bioquímicos no soro de ratos adultos jovens.	35
--	----

Tabela 2 – Efeito de diferentes tipos de dieta e atividade física sobre o peso de órgãos úmidos de ratos adultos jovens.	36
--	----

Tabela 3 – Efeito de diferentes tipos de dieta no perinatal e atividade física sobre os parâmetros bioquímicos e peso de órgãos de ratos adultos jovens submetidos a dieta ocidentalizada.	42
--	----

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>13</b>
2.1	INSULTOS NUTRICIONAIS E PROGRAMAÇÃO.....	13
2.2	ATIVIDADE FÍSICA E NUTRIÇÃO: REPERCUSSÕES METABÓLICAS.....	17
<b>3</b>	<b>HIPÓTESES.....</b>	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
4.1	GERAL.....	21
4.2	ESPECÍFICOS.....	21
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
5.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	22
5.2	ANIMAIS E DIETAS.....	22
5.3	ATIVIDADE FÍSICA.....	23
5.4	PESO CORPORAL.....	24
5.5	CONSUMO ALIMENTAR.....	25
5.6	TESTE DE PREFERÊNCIA ALIMENTAR.....	25
5.7	AVALIAÇÃO <i>POST-MORTEM</i> .....	26
5.7.1	DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS.....	26
5.7.2	GORDURA VISCERAL E PESO DE ÓRGÃOS ÚMIDOS.....	26
<b>6</b>	<b>ANÁLISE DE RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>9</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>43</b>
9.1	PESO E GORDURA VISCERAL.....	43
9.2	INGESTÃO E PREFERÊNCIA ALIMENTAR.....	48
9.3	PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E PESO DE ÓRGÃOS.....	51
<b>10</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>	<b>58</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>60</b>

## 1 APRESENTAÇÃO

O ambiente pré e pós-natal imediato é conhecido como forte determinante do risco de desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta. Estudos pioneiros em nível clínico e epidemiológico revelaram o risco entre a escassez de nutrientes/energia na vida pré-natal e a probabilidade de desenvolvimento de obesidade e outras doenças crônico-degenerativas na vida adulta (RAVELLI, STEIN & SUSSER, 1976; LUCAS, 1991, 2000; BARKER, 1991; BARKER *et al*, 2002).

Ensaio experimentais com animais, particularmente ratos e camundongos, vêm sendo realizados e diversos mecanismos fisiológicos, metabólicos e moleculares têm sido conhecidos. Grande parte dos estudos é conduzida por modelos que acarretam retardo do crescimento intrauterino, demonstrado através do baixo peso ao nascer da prole, seguida de dieta padrão de biotério após o desmame (ZAMBRANO *et al*, 2005; LOPES DE SOUZA *et al*, 2008). Considerando um organismo adaptado à escassez de nutrientes, esta oferta de dieta padrão pós-natal acarretaria então em um ambiente “abundante” em nutrientes e energia, e isto tem sido associado ao desenvolvimento dos distúrbios metabólicos como o aumento do risco de sobrepeso/obesidade e outras doenças crônicas como as doenças cardiovasculares, diabetes, dislipidemias e diversas desordens relacionadas ao metabolismo energético (FORDSHAL, 1977; BARKER e OSMOND, 1986; HALES e BARKER, 1992).

Contudo, são escassos os estudos que não modifiquem esse ambiente perinatal. Ou seja, estudos onde esses animais continuem a receber a mesma dieta ingerida pelas mães. O ambiente nutricional inalterado promoveria outro fenômeno conhecido como hipótese da “Resposta Adaptativa Preditiva”. Esta hipótese sugere que o efeito da dieta materna nos seus descendentes é reduzido se a dieta da prole é semelhante a das mães, ou seja, quando não ocorre alteração do “ambiente dietético” (GLUCKMAN e HANSON, 2004; ARMITAGE, TAYLOR & POSTON, 2005; WELLS, 2007, 2011). Assim, questionamos os efeitos de uma restrição calórica leve durante o período perinatal sobre o estado nutricional da prole e se efeitos adversos seriam atenuados ou evitados quando a dieta materna for mantida após o desmame.

Adicionalmente, ainda são poucos os estudos que investigam as repercussões na prole de mães submetidas à restrição energética/calórica, seguida de uma dieta que mimetize a alimentação típica de países ocidentais, com consumo elevado de açúcares, gorduras e sódio. Assim, considerando os diversos efeitos deletérios a saúde atribuída à dieta “ocidentalizada”, o presente estudo propôs também avaliar se estes são agravados pela “programação” nutricional perinatal.

Outro fator de grande impacto sobre as respostas metabólicas e o processo saúde-doença, é a atividade física. A atividade física tem sido advogada como um dos fatores ambientais mais relevantes no combate ao sobrepeso/obesidade e ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis. Segundo Muniz *et al* (2013) a adoção de atividade física precoce em animais submetidos a restrição energética/nutricional favorece o crescimento, o desenvolvimento e adequação do perfil glicêmico.

Conforme o exposto, esse estudo baseia-se no fato do ambiente pré e pós-natal mostrarem-se relevantes para a saúde em curto e em longo prazo, a exemplo do aumento do risco do aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta. Dentre as variáveis mais influentes destacam-se a alimentação e a atividade física. Acresça-se a isso a coexistência de desnutrição e excesso de peso em países em desenvolvimento. Este contexto é permeado pela adoção de dietas desequilibradas baseadas no alto consumo de alimentos industrializados, elevadas ingestões de gorduras, sobretudo saturadas, açúcar, sódio e baixo teor de fibras alimentares. Assim, o presente estudo mostra-se inovador por se propor a analisar a interação entre a restrição de energia na vida perinatal e o consumo de uma dieta que mimetiza hábitos alimentares de uma sociedade “ocidental”; por investigar os efeitos na prole da continuidade da dieta hipocalórica utilizada no ambiente perinatal; e por incluir a realização da atividade física aquática como ação benéfica aos possíveis efeitos adversos decorrentes da manipulação nutricional. Dessa forma acredita-se na contribuição dos achados para incentivar a realização de exercícios físicos desde fases precoces da vida como fator influente na saúde e no combate ao risco de desenvolvimento de doenças metabólicas.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 INSULTOS NUTRICIONAIS E PROGRAMAÇÃO

Os períodos de gestação, lactação e infância são considerados como críticos para o desenvolvimento animal e de seres humanos. E, inúmeros estudos têm se dedicado a investigar o impacto na vida adulta de estímulos ambientais durante esses períodos da vida (HALES e BARKER, 1992; OZANNE *et al*, 1998; LOPES DE SOUZA *et al*, 2008). O mecanismo associado a essas consequências em longo prazo é conhecido como "Programação", onde as agressões ambientais durante um período crítico de desenvolvimento teriam efeitos a posteriori sobre a estrutura e função dos órgãos (LUCAS, 1991).

Durante a ontogênese, o desenvolvimento de cada órgão ou sistema passa por uma janela crítica de sensibilidade ou plasticidade, em que fatores ambientais podem gerar ajustes no fenótipo que permanecem ao longo da vida (GLUCKMAN e HANSON, 2007). Assim, em nível molecular, a plasticidade no fenótipo ou plasticidade fenotípica pode ser definida como estímulos diversos que podem modificar a capacidade da expressão de vários fenótipos associados a um único genótipo (WEST- EBERHARD, 1998).

O estado nutricional tem sido considerado um importante indutor de programação em animais e seres humanos, sendo fortemente associado a repercussões sobre o crescimento, desenvolvimento e risco futuros de doenças crônicas na vida adulta (RAVELLI, STEIN & SUSSER, 1976; LUCAS, 1991, 2000; BARKER, 1991; BARKER *et al*, 2002). A demanda metabólica durante a gestação e a lactação encontra-se aumentada devido à necessidade de multiplicação e diferenciação celular para a formação de tecidos e órgãos, o que pode acarretar em maior vulnerabilidade a deficiências nutricionais durante esses períodos (KING; WEININGER, 1991; BLACK, 2001).

As primeiras evidências sobre os efeitos em longo prazo de insultos nutricionais durante a gestação estabeleceram-se a partir da correlação clínica - epidemiológica entre baixo peso ao nascer e presença de doenças metabólicas na vida adulta. Ravelli *et al* (1976) encontraram maiores taxas de obesidade em indivíduos que

nasceram com baixo peso devido a exposição materna à fome holandesa durante os últimos meses (2º e 3º. trimestres) do período gestacional.

A programação por insultos nutricionais também foi base de estudo nos modelos animais. Em estudo experimental, a restrição calórica e/ou de nutrientes promoveu retardo do crescimento intrauterino e consequentemente baixo peso ao nascer (GLUCKMAN e HANSON, 2006).

Ainda na década de 70, as pesquisas começaram a apontar que a desnutrição no período gestacional acarretava danos no desenvolvimento do sistema nervoso, déficit cognitivo e aumento do risco de desenvolvimento não só da obesidade como também de outras doenças crônicas e distúrbios metabólicos na prole, tais como: doenças cardíacas, intolerância a glicose, diabetes tipo II, dislipidemias e hipertensão (FORDSHAL, 1977; BARKER e OSMOND, 1986; OKITOLONDA, BRICHARD & HENQUIN, 1987; BARKER *et al*, 1989; BARKER, 1991).

Baseando-se no maior risco de desenvolvimento da obesidade e de distúrbios metabólicos decorrente da restrição alimentar intrauterina, surgiu a hipótese do “Fenótipo Pougador” - *Thrifty Phenotype* (HALES e BARKER, 1992). Esta, supõe que a inadequação nutricional fetal desencadeia adaptações metabólicas que objetivam otimizar a eficiência do organismo quanto ao uso e armazenamento de energia para manter-se no meio escasso (HALES e BARKER, 1992). Segundo estes autores, esse fenótipo continuaria sendo benéfico para a sobrevivência do organismo caso o ambiente pós-natal permanecesse deficiente. Porém, na presença de ambiente nutricional adequado ou abundante essas adaptações aumentariam os riscos de desenvolvimento de doenças na vida adulta (HALES e BARKER, 1992; LUCAS, 2000).

Além destas adaptações do metabolismo energético supostas pela hipótese do fenótipo pougador, estudos seguiram demonstrando outros mecanismos envolvidos na gênese da obesidade e de doenças crônico degenerativas decorrente de insultos perinatais. Vickers *et al* (2000) apontaram alterações na ingestão alimentar, tais como hiperfagia e preferência por alimentos calóricos nas crias de ratas submetidas a restrição energética (30% do consumo habitual) durante a gestação e lactação. Outro estudo demonstrou uma maior propensão ao comportamento sedentário como consequência da restrição nutricional perinatal seguida de oferta de dieta



hipercalórica no pós-natal (VICKERS *et al*, 2003). Segundo Garcia *et al* (2010) estas modulações no balanço energético e na ingestão alimentar podem estar relacionadas a alterações hipotalâmicas nestes animais.

Distúrbios relacionados à sinalização da leptina também têm sido propostos como importantes mecanismos responsáveis pela desregulação da homeostase energética, resultando em risco aumentado de sobrepeso/obesidade (LEVIN e DUNN-MEYNELL, 2002 ; LUSTIG *et al*, 2004 ; ESTEGHAMATI *et al* , 2009 ; PALOU *et al*, 2010). Além disso, relata-se que indivíduos que nasceram pequenos para a idade gestacional apresentam níveis diminuídos de adiponectina, e que esta adipocina apresenta papel relevante na sensibilidade insulínica e é inversamente relacionada ao ganho de peso e gordura corporal (ARITA *et al*, 1999; CIANFARANI *et al*, 2004).

Neste contexto, e considerando o ambiente pós-natal (lactação e infância) também como períodos importantes na plasticidade, emerge também a hipótese da “Resposta Adaptativa Preditiva”. Esta se baseia na teoria de que os organismos em desenvolvimento recebem a informação sobre o meio ambiente externo e elaboram “previsões” das condições ambientais futuras (BATESON; MARTIN, 1999; GLUCKMAN e HANSON, 2004, 2007 ; GLUCKMAN *et al*, 2005, 2007). Logo, o grau de incompatibilidade entre os ambientes pré e pós-natal é um importante determinante nas origens de doenças. Se esta resposta adaptativa preditiva é correta, o fenótipo é normal; mas, se ocorre uma alteração ou um erro entre o previsto e o ambiente atual, a doença se desenvolve (ARMITAGE *et al*, 2005). Portanto, tal hipótese sugere que a manutenção da dieta materna pela prole no período pós-desmame, atenuaria o risco de distúrbios metabólicos futuros (ARMITAGE *et al*, 2005). Apesar das hipóteses sobre a resposta adaptativa preditiva, suas consequências permanecem pouco exploradas, visto que faltam estudos que avaliem os efeitos em longo prazo da manutenção da restrição energética após o desmame.

Observa-se que a abundância nutricional/energética ofertada posteriormente a um animal que foi previamente submetido a um ambiente restrito em nutrientes e/ou energia parece constituir um fator de risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas (FOWDEN; GIUSSANI; FORHEAD, 2005; BARKER, 2007; WELLS,

2007). Assim supõe-se que o aumento da densidade energética e/ou inadequação nutricional pode ser um fator adicional a esses organismos.

As mudanças no padrão dietético são particularmente importantes no contexto dos estudos que envolvem as origens do desenvolvimento das doenças na vida adulta com origens na infância (POPKIN; LINDA; SHU WEN, 2012). A concomitante presença de desnutrição, deficiência de micronutrientes, excesso de peso e outras doenças crônicas nas mesmas comunidades caracterizam o cenário da transição nutricional (COUTINHO; GENTIL; BERTOLIN, 2008) onde o Brasil é um dos países representantes deste contexto. Nas últimas décadas, o país tem revelado modificações na estrutura dietética caracterizadas por maior ingestão de alimentos que contêm açúcares simples, gorduras saturadas, sódio e de baixa ingestão de fibra. Esse padrão alimentar é denominado de "dieta ocidental" (BATISTA-FILHO; RISSIN, 2003).

No Brasil, de acordo com Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, comparada à mesma pesquisa realizada em 2002-2003, a evolução do consumo de alimentos no domicílio aponta um aumento na proporção de alimentos industrializados, como pães, biscoitos, embutidos, refrigerantes e refeições prontas. Quanto aos macronutrientes, a distribuição atual demonstra que 59% das calorias advém de carboidratos, 12% de proteínas e as gorduras contribuem com cerca de 29% do valor energético total, o que aponta uma adequação dessa macro distribuição (IBGE). Uma pesquisa de caráter transversal foi recentemente publicada demonstrando a ingestão dietética de macronutrientes na população brasileira através de inquéritos alimentares. Neste estudo, observou-se que o açúcar adicionado representou 13% da ingestão total de energia, a proteína animal representou 10% e a contribuição da gordura total para foi de 27%, sendo 9% de gordura saturada (SOUZA *et al*, 2015), o que já revela desproporções na distribuição de açúcares e proteínas e origem animal.

Nosso grupo de pesquisa elaborou e tem utilizado uma dieta com maior teor de açúcar, gordura e sódio, com base na POF-2002-2003 (CARVALHO *et al*, 2013; FERRO-CAVALCANTE *et al*, 2013, 2014) e nas concentrações de gordura da dieta de diversos países ocidentais, tais como Reino Unido, Estados Unidos e França, que

variam entre 33- 42% do valor energético total (HENDERSON; GREGORY; SWAN, 2002; CDC, 2004; ASTORG *et al*, 2004).

Apesar de todas essas evidências, ainda existe carência de estudos que analisem as repercussões na prole de mães que sofrem restrição alimentar na vida perinatal e se submetem a dietas que mimetizam ingestões de lipídios e outros nutrientes comumente encontrados na dieta habitual de uma população ocidental. Esta lacuna incitou a realização do desenho experimental aqui proposto no que se refere a manipulação dietética.

## 2.2 ATIVIDADE FÍSICA E NUTRIÇÃO: REPERCUSSÕES METABÓLICAS

A atividade física pode ser definida como qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que resultará em gasto energético acima do metabolismo basal. O exercício físico é uma das formas de atividade física, dentre as quais compreende todo movimento corporal repetitivo, estruturado e planejado, resultando em uma melhora ou manutenção de um ou mais componentes da aptidão física (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985), o que pode ser compreendido como uma gama de dimensões envolvendo as atividades voluntárias, como as ocupacionais, de lazer, domésticas e de deslocamento (WAHRLICH; ANJOS, 2001). Se o exercício físico é realizado regularmente, define-se como treinamento (LEANDRO *et al*, 2007)

A prática de atividade física regular é conhecida por seu papel benéfico e protetor para a saúde de mamíferos, e está entre os fatores ambientais que mais parecem exercer influência sobre os efeitos fisiológicos, metabólicos e/ou comportamentais deletérios decorrentes da ingestão de dietas nutricionalmente desequilibradas durante a gestação e lactação (BORER, 1995; PASSOS; RAMOS; MOURA, 2000; FALCÃO TEBAS *et al*, 2012; POPKIN; LINDA; SHU WEN, 2012). A realização de pelo menos 30 minutos de atividade física, de intensidade no mínimo moderada, na maioria dos dias da semana, tem sido proposta para a manutenção da saúde e prevenção de várias doenças crônicas (POLLOCK *et al*, 2000).

Em humanos a prática de atividade física no início na vida, tais como natação, é estimulada por apresentar efeitos benéficos no crescimento e desenvolvimento de crianças (BORER, 1995). Seus efeitos abrangem desde a redução da prevalência de obesidade e suas comorbidades como o diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e esteatose hepática, como também atuam como coadjuvantes no tratamento e prevenção do estresse, ansiedade e depressão (SALIM *et al*, 2010; KAWANISHI *et al*, 2012).

Em pesquisas com animais, mais especificamente em ratos, a literatura descreve o papel da atividade física sobre a liberação de fatores neurotróficos e de hormônio do crescimento, atuando sobre a plasticidade neuronal e contribuindo para o crescimento (BORER, 1995; COTMAN; BERCHTOLD, 2002; MUNIZ *et al*, 2013).

Outros estudos demonstram que a atividade física é responsável pelo aumento dos níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês Brain-derived neurotrophic factor). O BDNF é um mediador chave na eficácia sináptica, conectividade neuronal, plasticidade cerebral promovida pela neurogênese, aumento da vascularização e do metabolismo cerebral (COTMAN; BERCHTOLD, 2002; MESSERSCHMIDT *et al*, 2008)

Embora tantos benefícios para a saúde sejam evidenciados através da prática regular de atividade física, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que em países desenvolvidos e em desenvolvimento, cerca de 60-85% da população é inativa (OMS, 2002). Em 2015, apenas 37,6% da população brasileira relatou a prática de atividade física equivalente ou superior a 150 minutos por semana (BRASIL, 2016).

A atividade física impõe indubitavelmente uma maior demanda de energia. Esta, depende da intensidade e da duração do exercício, assim como do condicionamento físico, e momento metabólico em que o indivíduo se encontra que diferenciará as contribuições relativas dos vários compartimentos para a transferência de energia corporal (HILL *et al*, 1995). A exemplo, o exercício físico de intensidade moderada altera a homeostase oxidativa de células e tecidos, por meio da diminuição dos danos oxidativos e da ampliação da resistência ao estresse oxidativo, além de melhorar a capacidade de resposta do sistema imune (COOPER *et al*, 2002). Já a realização de exercício físico de alta intensidade praticado sob condições

estressantes provoca um estado transitório de imunossupressão (TAULER *et al*, 2004).

Logo, os efeitos do exercício sobre o organismo são dependentes da frequência, duração e intensidade do esforço. A classificação de um exercício de acordo com a intensidade do esforço pode ser em leve, moderado ou intenso. Esta, baseia-se na realização de alguns testes de esforço máximo para avaliar a concentração de lactato no sangue, o consumo máximo de oxigênio ( $\dot{V}O_{2max}$ ), e/ou a frequência cardíaca máxima ( $FC_{max}$ ), sendo estes dois últimos os mais comumente utilizados em estudos. Um exercício leve geralmente refere de 20 a 50% do  $\dot{V}O_{2max}$  e da  $FC_{max}$ , um exercício moderado de 50-70% do  $\dot{V}O_{2max}$  e da  $FC_{max}$  e o exercício intenso acima de 80% do  $\dot{V}O_{2max}$  e da  $FC_{max}$  (HOFFMAN-GOETZ, 1998; PYNE *et al*, 2000; LEANDRO *et al*, 2006). E, em exercícios de intensidade leve e moderada, o lactato é produzido em taxas baixas, com sua concentração no sangue permanecendo estável (entre 2 e 4mmol/L) (SILVEIRA; DENADAI, 2003).

Considerando que a mobilização e a utilização dos substratos são fatores importantes na compreensão do processo de adaptação ao exercício físico, atenção especial deve ser dada ao conhecimento dos mecanismos responsáveis por tais alterações no metabolismo energético frente ao exercício, principalmente na vigência de carência nutricional (SILVA *et al.*, 1999).

A repercussão metabólica da prática de atividade física em organismos que passaram por insultos nutricionais durante a gestação, lactação e primeira infância tem sido investigada. Segundo Falcão-Tebas *et al* (2012), o treinamento físico durante a gravidez em ratos atenuou as consequências da desnutrição sobre o crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso na prole. Anteriormente, Torun & Viteri (1994), exploraram os efeitos do exercício físico sobre o crescimento linear de ratos jovens e de crianças em fase de recuperação de desnutrição. Esses autores observaram que tanto animais quanto crianças submetidos a exercícios físicos de intensidade leve cresceram mais rapidamente em termos de comprimento e estatura que seus respectivos inativos, sugerindo que a atividade física pode ser benéfica na recuperação nutricional.

Muniz *et al* (2013), avaliaram os efeitos de uma dieta perinatal restrita em calorias (30%) e da prática de atividade física precoce sobre o peso corporal, o

crescimento somático e o desenvolvimento neuromotor de ratos. Para tal, ratas foram alimentadas com dieta hipocalórica a partir da terceira semana de gestação até o desmame, e a prole foi submetida a atividade aquática do dia 8 ao 52º dias de vida. Os resultados demonstraram que a atividade física atua como um fator benéfico em animais submetidos à restrição calórica perinatal, melhorando parâmetros de crescimento somático, ontogênese reflexa e perfil bioquímico.

Porém, novos estudos fazem-se necessários para investigar o papel da atividade física na reversibilidade das alterações fisio-metabólicas causadas por insultos nutricionais na vida perinatal ou após o desmame, bem como a intensidade e frequência em que se deve empregá-lo.

### **3 HIPÓTESES**

- Ratos oriundos de mães com dieta hipocalórica na vida perinatal seguidos de dietas controle pós desmame desenvolvem distúrbios fisio-metabólicos mais acentuados do que os ratos que permanecem com a mesma dieta até o início da vida adulta.
- Ratos oriundos de mães com dietas hipocalórica na vida perinatal quando recebem dieta ocidentalizada após o desmame desenvolvem distúrbios fisio-metabólicos mais acentuados que os normocalóricos no perinatal.
- A prática de atividade física reduzirá as repercussões fisio-metabólicas negativas causadas pela restrição energética perinatal seguida da dieta padrão ou ocidentalizada.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 GERAL

Avaliar parâmetros fisio-metabólicos de filhotes submetidos aos tratamentos dietéticos pré e pós lactação associados ou não a intervenção da atividade física.

### 4.2 ESPECÍFICOS

Determinar em grupos de ratos machos inativos e ativos submetidos aos diversos tratamentos dietéticos:

- Peso corporal
- Controle da ingestão de alimentos
- Preferência alimentar
- Parâmetros bioquímicos
- Gordura visceral
- Peso de órgãos úmidos

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho obteve aprovação pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (protocolo no. 23076.028444-2012-73).

### 5.2 ANIMAIS E DIETAS

Foram utilizados ratos da linhagem *Wistar* provenientes da colônia do departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Os animais foram mantidos no biotério de experimentação do Laboratório de Nutrição Experimental, com temperatura de  $23^{\circ}\text{C}\pm 1$ , umidade relativa de 60% e ciclo de luz invertido: claro (19:00 às 7:00) e escuridão (7:00 às 19:00).

Para o acasalamento, foram destinadas 40 ratas *Wistar* nulíparas não irmãs, e 20 ratos machos (proporção de 2:1 fêmea/macho). Após determinação do estado de gestação através da visualização de espermatozóides na secreção vaginal, obtida pela técnica de esfregaço vaginal. As ninhadas foram compostas de 8 filhotes cada (machos e fêmeas) e ao desmame (21 dias) apenas os machos permaneceram no estudo sendo as fêmeas utilizadas para outro estudo.

As dietas controles/padrão (normocalórica- baseada na AIN-93) foram ofertadas até o final da 2ª semana de gestação. A partir da 3ª semana gestacional até o final da lactação, metade do grupo de ratas receberam dieta hipocalórica, confeccionada com ingredientes similares aos utilizados na dieta padrão (Quadro 2). Após o desmame, novos grupos foram formados visto que os hipocalóricos receberam dieta normocalórica/comercial, hipocalórica ou ocidentalizada. Os controles continuaram com dieta normocalórica/comercial ou passaram a receber dieta ocidentalizada. Neste momento também foi inserida a atividade física de nado livre compondo grupos inativos e ativos. Dessa forma temos os seguintes grupos experimentais: Controle-inativo (NNI); Controle-ativo (NNA), Controle-Ocidentalizado- Inativo (NOI);



Controle- Ocidentalizado-Ativo (NOA), Hipocalórico-normocalórico-inativo (HNI), Hipocalórico-normocalórico-ativo (HNA), Hipocalórico-hipocalórico-inativo (HHI), Hipocalórico-hipocalórico-ativo (HHA), Hipocalórico ocidentalizado-inativo (HOI), hipocalórico-ocidentalizado-ativo (HOA). O desenho experimental do estudo é demonstrado no Quadro 1.

**Quadro 1-Esquema de distribuição de grupos experimentais de acordo com a dieta ofertada por período de vida e a prática de atividade física.**

PERÍODO	GESTAÇÃO		LACTAÇÃO	PÓS- DESMAME	ATIV. FÍSICA	GRUPOS
S*	S1, S2	S3	S1,S2, S 3	S4-S 9		
DIETA	Controle-AIN 93	Controle-AIN 93	Controle-AIN 93	Comercial/Normocalórica	INATIVO	NNI
					ATIVO	NNA
				Ocidentalizada	INATIVO	NOI
					ATIVO	NOA
		Hipocalórica	Hipocalórica	Comercial/Normocalórica	INATIVO	HNI
					ATIVO	HNA
				Hipocalórica	INATIVO	HHI
					ATIVO	HHA
				Ocidentalizada	INATIVO	HOI
					ATIVO	HOA

\*S: Semana

**Quadro 2- Composição de macronutrientes segundo o Valor energético total (VET) da ração comercial e respectivas dietas experimentais, baseadas na AIN-93G para roedores: dieta comercial, controle, hipocalórica e ocidentalizada.**

DIETAS*	PROTEÍNA (% kcal VET)	CARBOIDRATO (% kcal VET)	LIPÍDIO (% kcal VET)	VET (kcal/g)
COMERCIAL	23	63	11	3,6
CONTROLE	18	63	19	3,6
HIPOCALÓRICA	18	63	18	2,4
OCIDENTALIZADA	19	49	32	4,1

\*Os cálculos da composição centesimal foram baseados nas informações nutricionais enviadas pela empresa fornecedora dos produtos e na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO).

### 5.3 ATIVIDADE FÍSICA

A atividade aquática foi uma adaptação do protocolo de Muniz *et al* (2013). Os animais realizaram a atividade no horário de 7:30-8:00 hs, 5 vezes por semana

(intervalos de dois dias), a partir do pós-desmame (21 dias). Na primeira semana, os animais foram adaptados a atividade física de maneira que no primeiro dia realizaram 10 minutos de natação e subsequentemente foram acrescidos 5 minutos a cada dia, até completarem o tempo de 30 minutos (5º dia de atividade). A partir de então, realizaram 30 minutos por dia até os 60±2 dias de vida. Os animais nadaram em um recipiente de alumínio dotado de termostato para controle da temperatura da água com as seguintes dimensões: 50,5 cm de diâmetro x 50,00cm de profundidade. A água foi mantida durante todo o trabalho a 31±2°C e trocada diariamente. Os animais controles permaneceram no mesmo ambiente em gaiolas padrão para roedores de polietileno com água sem realização de atividade física de nado livre (as patas dos animais tocavam no fundo das gaiolas) para controle do estresse aquático e manipulação ambiental.

É importante considerar que o limiar anaeróbico de ratos *Wistar* é alcançado com sobrecarga de 4,9± 0,1% do peso corporal (media± DP) (VOLTARELLI; MELO; GOBATTO, 2004). Portanto, abaixo deste limiar o exercício é considerado aeróbico. Adicionalmente, o percentual do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> máx) de ratos que nadam sem sobrecarga externa é de 45- 65% (AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, 2006). Logo a atividade física proposta neste trabalho tem por característica ser predominantemente aeróbica e de intensidade leve a moderada. A escolha deste protocolo foi direcionada para que se assemelhasse a uma atividade física recreativa que possa ser introduzida em fases precoces da vida (primeira infância).

#### 5.4 PESO CORPORAL

O peso foi aferido a cada 3 dias, do nascimento até o desmame (21 dias). Após o desmame, este foi avaliado semanalmente até o período final de acompanhamento experimental. Durante todo o experimento a pesagem ocorreu entre as 7:00- 7:30 horas. Foi utilizada uma balança eletrônica digital, marca Marte XL 500, classe II, capacidade máxima 500g (menor divisão 0,001g). Para a avaliação do ganho de peso, foi utilizada a seguinte fórmula: % GP = [Peso do dia (g) x 100/Peso do 1º dia (g)] – 100 (BAYOL *et al*, 2004).

## 5.5 CONSUMO ALIMENTAR

O consumo alimentar foi avaliado semanalmente nas ratas (gestantes e lactantes) e nos respectivos filhotes após o desmame (21 dias) até o final do experimento (63 dias). Foi ofertada uma cota semanal de 100-400g (em pellets), a depender da idade dos filhotes e do período gestacional e/ou lactacional das ratas, tendo assim o consumo *ad libitum*. Considerando que os animais após o desmame permaneceram em duplas nas gaiolas de polietileno para roedores (2 animais por gaiola), a partir da cota ingerida diariamente, foi realizado o consumo médio por animal.

## 5.6 TESTE DE PREFERÊNCIA ALIMENTAR

O teste agudo preferência alimentar por macronutrientes foi realizado na última semana de acompanhamento experimental ( $\pm 60$  dias de vida), durante 3 dias consecutivos. Foram ofertados simultaneamente três tipos de dietas: predominantemente hiperproteica, predominantemente hiperlipídica e predominantemente hiperglicídica (Quadro 3). Estas, foram confeccionadas com ingredientes semelhantes a AIN93 e são isocalóricas entre si. Todas as três dietas foram oferecidas na mesma quantidade e seu consumo mensurado a cada 24 horas, a média percentual da ingestão de cada dieta foi comparada.

**Quadro 3- Composição de macronutrientes segundo o Valor energético total (VET) das rações utilizadas para no teste de preferência alimentar agudo.**

DIETAS*	PROTEÍNA (% kcal VET)	CARBOIDRATO (% kcal VET)	LIPÍDIO (% kcal VET)	VET (kcal/g)
HIPERGLÍCIDICA (CHO)	12,6	73,5	10,9	3,4
HIPEPROTEICA (PTN)	34,5	53	12,6	3,3
HIPERLIPÍDICA (LIP)	11,6	50,1	38,3	3,9

\*Os cálculos da composição centesimal foram baseados nas informações nutricionais enviadas pela empresa fornecedora dos produtos e na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO).

## 5.7 AVALIAÇÕES POST- MORTEM

### 5.7.1 Determinação bioquímica:

Ao final do período experimental (63 dias de vida), a eutanásia dos grupos foi realizada mediante uso prévio de relaxante muscular e anestésico, após o período de 10 a 12 horas de jejum. O sangue foi coletado por punção cardíaca e posteriormente foi aplicada uma dosagem letal de anestésico (Ketamina, 40mg/kg e Xilazina, 5mg/kg). Subsequentemente, as amostras sanguíneas foram centrifugadas a 1048 g durante 20 minutos. O soro foi coletado através de pipetas e transferido para tubos criogênicos que foram armazenados em freezer a -20°C até a realização das dosagens. Foram realizadas as dosagens de: glicose, colesterol total e frações lipoprotéicas de alta densidade (HDL) e de baixa densidade (LDL), triglicérides, ureia, creatinina, ácido úrico, aminotransferase de aspartate (TGO) e aminotransferase de alanine (TGP). As análises foram realizadas com a utilização de Kits de reagente da marca BIOSYSTEMS, assim como sua metodologia, através de um equipamento automatizado – A15 Clinical Chemistry Analyzer (Biosystems®, Espanha). A equação de Friedewald (FRIEDEWALD, 1972) foi usada para estimar o nível plasmático de LDL-colesterol e VLDL, através das concentrações plasmáticas realizadas de colesterol total, HDL-colesterol e VLDL (estimada a partir da concentração dos triglicerídeos), através do cálculo indireto usando a fórmula:  $\text{LDL colesterol mg/dL} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - (\text{Triglicerídeos}/5)$ .

### 5.7.2 Gordura visceral e peso de órgãos úmidos

Imediatamente após a eutanásia, realizou-se uma incisão mediana na cavidade abdominal e torácica nos filhotes para a retirada, limpeza e pesagem de: gordura retroperitoneal, gordura gonadal, coração, fígado, rins, baço e estômago. Para o peso, utilizou-se balança digital com sensibilidade de 0,001g. Os valores obtidos foram utilizados para cálculos dos pesos relativos.

## 6 ANÁLISE DE RESULTADOS

Para fins de análise dos dados, esta dissertação está dividida em duas partes conforme os grupos utilizados para comparação. O desenho metodológico e as análises realizadas foram descritas em conjunto pois as mesmas medidas e metodologia foram usadas para as duas partes do estudo. Para os resultados, estes serão analisados em separado. Portanto:

1ª Parte:

**Quadro 4 -Esquema de distribuição de grupos experimentais de acordo com a dieta ofertada por período de vida e a prática de atividade física. PARTE 1**

PERÍODO	GESTAÇÃO		LACTAÇÃO	PÓS- DESMAME	ATIV. FÍSICA	GRUPOS
S*	S 1, S2	S3	S1,S2, S3	S4-S9		
DIETA	Controle- AIN93	Controle – AIN93	Controle – AIN93	Comercial/ Normocalórica	INATIVO	NNI
					ATIVO	NNA
		Hipocalórica	Hipocalórica	Comercial/ Normocalórica	INATIVO	HNI
					ATIVO	HNA
				Hipocalórica	INATIVO	HHI
					ATIVO	HHA

\*S: Semana

2ª Parte:

**Quadro 5 -Esquema de distribuição de grupos experimentais de acordo com a dieta ofertada por período de vida e a prática de atividade física. PARTE 2**

PERÍODO	GESTAÇÃO		LACTAÇÃO	PÓS- DESMAME	ATIV. FÍSICA	GRUPOS
S*	S 1, S2	S3	S1,S2, S3	S4-S9		
	Controle- AIN93	Controle- AIN93	Controle- AIN93	OCIDENTALIZADA	INATIVO	NOI
					ATIVO	NOA
		Hipocalórica	Hipocalórica	OCIDENTALIZADA	INATIVO	HOI
					ATIVO	HOA

\*S: Semana

## 7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para fins estatísticos foi considerada a significância de 0,05. Os dados paramétricos para duas amostras foram analisados pelo teste t de *Student's* não pareado e pareado conforme necessário. Para comparações múltiplas entre os grupos, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) *one way*. Para as medidas de interação entre dois fatores, foi usado o teste *two-way* ANOVA com medidas repetidas. Quando detectada diferença entre os grupos, foi utilizado o pós-teste de *Bonferroni*. Os dados estão expressos em média e erro padrão da média e foram analisados pelo programa estatístico *GraphPad Prism* 5.0 versão 2007.

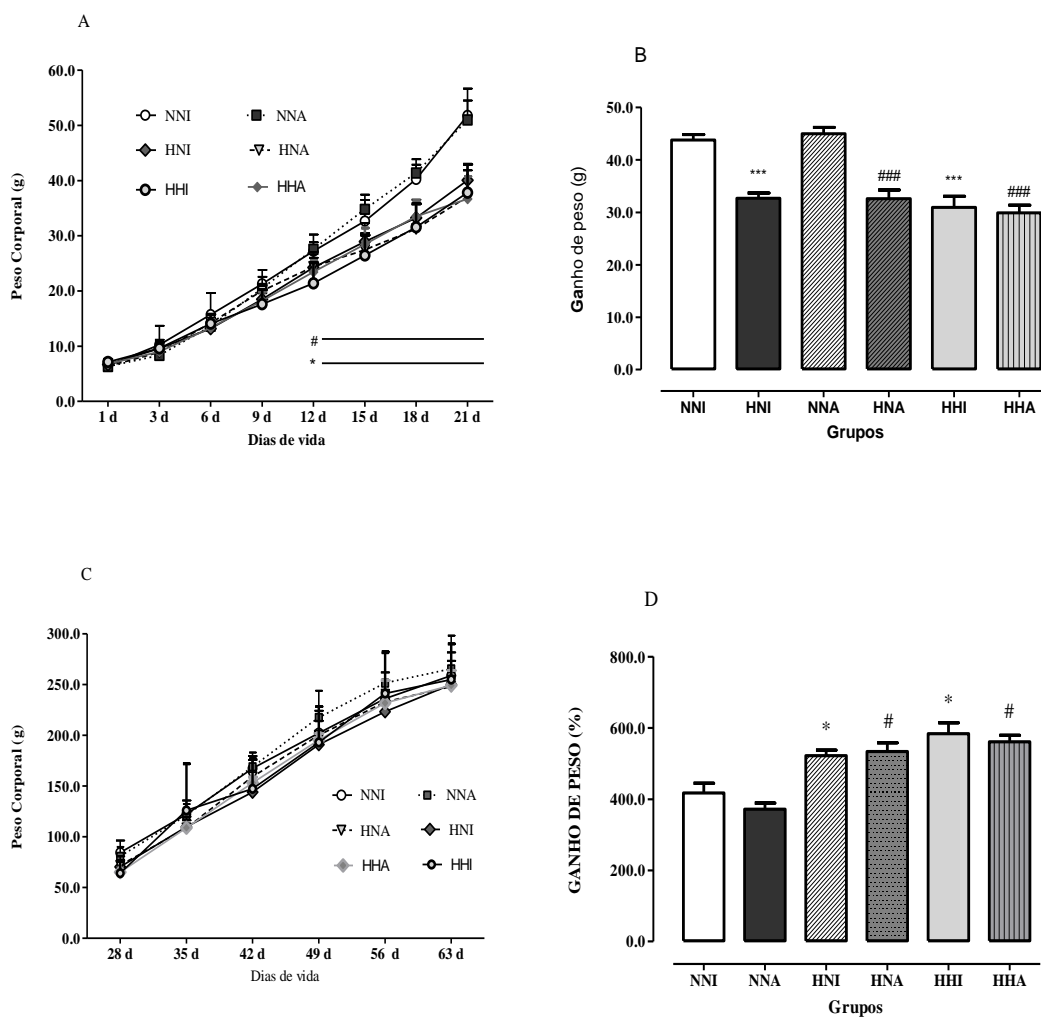
## 8 RESULTADOS

### 1ª Parte:

A figura 1 representa a evolução ponderal e o ganho de peso perinatal e pós-desmame. A dieta materna durante a gestação e lactação não interferiu no crescimento fetal visto que não houve diferença no peso ao nascimento entre os grupos (Figura 1A). Entretanto, a partir dos 12<sup>o</sup> dia de vida, observa-se que os grupos de animais com dieta hipocalórica apresentam menor peso corporal (7% menor) que seus pares normocalóricos (ativos e inativos), e esta diferença é observada até o período de desmame (25% menor). O ganho de peso perinatal (figura 1B) mostrou-se inferior em animais com dieta materna hipocalórica quando comparado aos seus respectivos grupos controles.

Após o desmame, não houve diferença significativa de peso corporal entre os grupos (figura 1C). O percentual de ganho de peso pós desmame (21-63dias) - (Figura 1D) foi maior nos grupos com dieta hipocalórica perinatal quando comparado aos que receberam dieta controle no mesmo período. A atividade física não mostrou significância no ganho de peso e peso final dos animais.

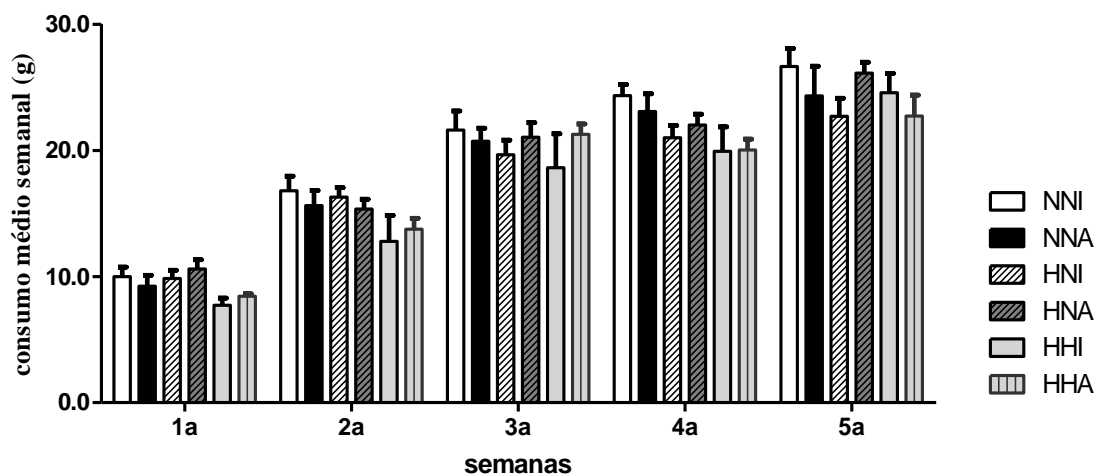
**Figura 1- Evolução ponderal (A) e ganho de peso ( B ) na vida perinatal e após o desmame (C,D) de ratos submetidos a diferentes tratamentos dietéticos no perinatal e pós –natal submetidos ou não a atividade física aquática.**



Dados expressos em média e erro padrão da média. Teste one way ANOVA (B, D) e two way RM ANOVA (A, C) seguido do pós-teste de *Bonferroni* (A,B,C,D). NNI- grupo controle- inativo; NNA= controle- ativo; HNI= hipocalórico- normocalórico inativo; HNA= hipocalórico-normocalórico ativo; HHI= hipocalórico- hipocalórico inativo; HHA= hipocalórico- hipocalórico ativo. (n= 6-19 animais por grupo.  $P < 0,05$ ). \*vs controle inativo -NNI e #vs controle ativo-NNA.

A figura 2 demonstra a média de consumo semanal absoluto (g) por grupo. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em nenhuma semana do estudo.

**Figura 2- Consumo médio de ração(g) semanal por grupo a partir dos 21 dias de vida.**



Teste de análise de variância (ANOVA) *two way* de medidas repetidas (RM). Grupos: NNI= grupo controle-inativo; NNA= controle- ativo; HNI= hipocalórico- normocalórico inativo; HNA= hipocalórico-normocalórico ativo; HHI= hipocalórico- hipocalórico inativo; HHA= hipocalórico- hipocalórico ativo.( n= 6-9 animais por grupo .  $P < 0,05$ .)

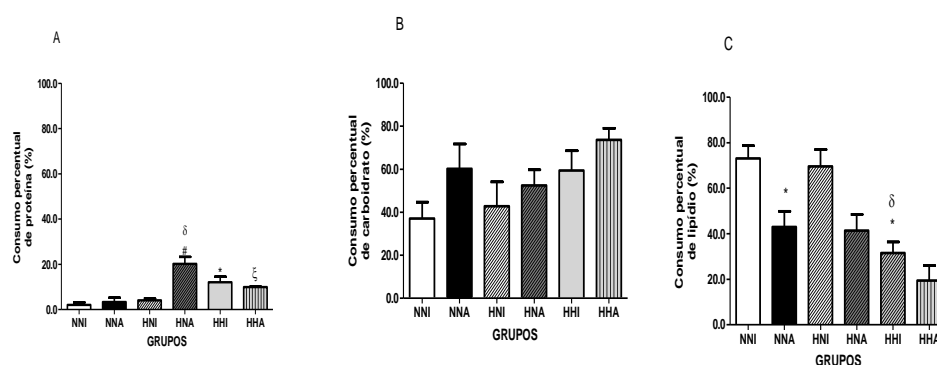
No teste de preferência alimentar, os animais com restrição energética contínua, tanto em grupos ativos quanto inativos, apresentaram menor ingestão total das dietas ofertadas concomitantemente (hiperglicídica, hiperproteica e hiperlipídica), que seus pares (HHI:  $3,94 \pm 0,70g$ ; HHA:  $2,83 \pm 0,63g$ ; NNI:  $27,12g \pm 1,40g$ ; NNA:  $25,57 \pm 2,07g$ ; HNI:  $25,46 \pm 2,07g$ ; HNA:  $26,82 \pm 2,60g$ .  $P < 0,05$ ).

Na análise intergrupo, o teste de preferência alimentar por dietas predominantes em glicídios, lipídios e protídeos, demonstrou que o consumo percentual (%) de dietas proteicas e lipídicas variou entre os grupos (3A e 3C), mas o total de carboidrato (3B), não apresentou variação. Animais ativos com dieta hipocalórica perinatal seguida de dieta controle no pós desmame (HNA), apresentaram um maior consumo percentual de dieta proteica (Figura 3A) que os demais grupos ativos (NNA; HHA) e que seu par inativo (HNI). Na análise da ingestão de dieta predominantemente lipídica (Figura 3C), foi detectado que os animais inativos com restrição energética contínua (HHI) apresentaram menor ingestão desta quando comparados ao grupo controle



(NNI) e ao grupo recuperado (HNI). No grupo de animais com dieta controle, observou-se ainda que, a variável atividade física foi relevante sobre o consumo de lipídeos, com os ativos apresentando consumo estatisticamente menor que os inativos.

**Figura 3- Consumo em percentual (%) de dietas utilizadas em teste de preferência alimentar de macronutrientes por grupos, (A) protéica; (B), glicídica, (C) lipídica.**

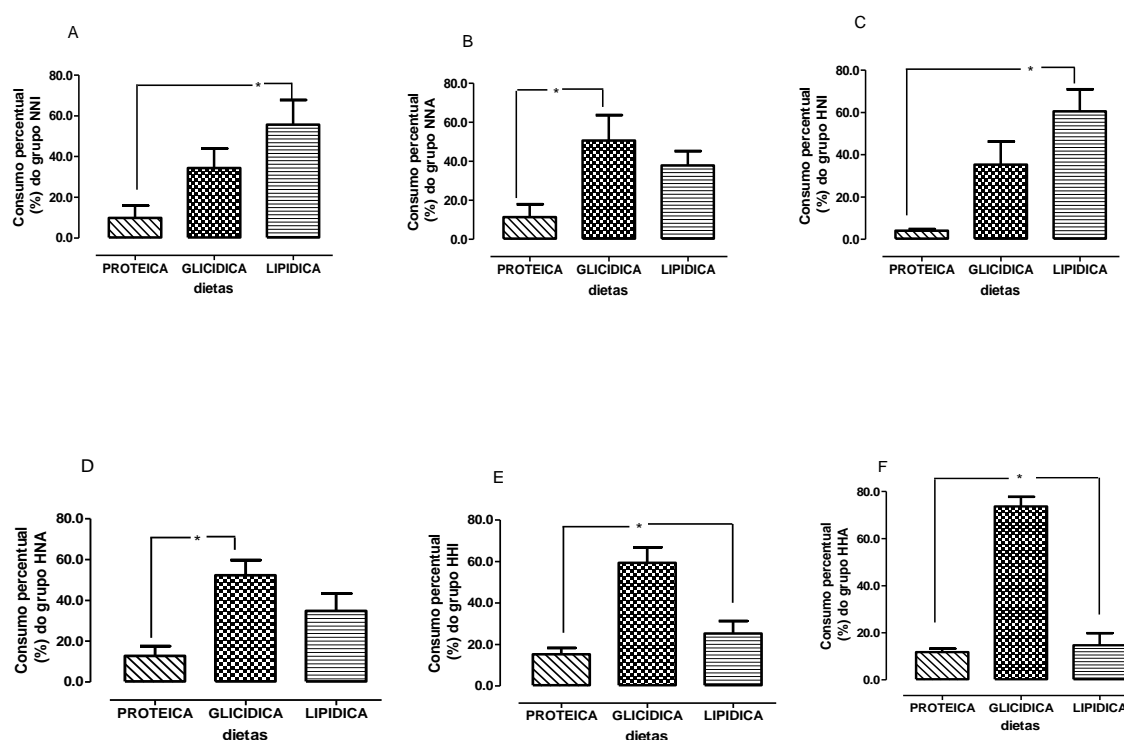


Teste de análise de variância (ANOVA) *one way* seguido do pós-teste de *Bonferroni*. Grupos: NNI= grupo controle- inativo; NNA= controle- ativo; HNI=hipocalórico- normocalórico inativo; HNA= hipocalórico-normocalórico ativo; HHI= hipocalórico- hipocalórico inativo; HHA= hipocalórico-hipocalórico ativo. (n= 6-9 animais por grupo .p<0,05.). \*vs NNI; #vs NNA; δvs HNI; ξvs HHI.

A figura 4 demonstra intragrupo a preferência alimentar por macronutrientes. Nestes resultados, a avaliação ocorreu dentre os animais de cada grupo experimental. Foi evidenciado que a variável atividade física aumentou o consumo de dietas predominantemente glicídicas em todos os grupos exercitados.

Entre os inativos, observa-se que o tanto o grupo controle (NNI) (Figura 4A) quanto o grupo recuperado (HNI) (Figura 4C) apresentam maior consumo de dietas lipídicas, enquanto o grupo com restrição calórica contínua e sedentário (HHI) (Figura 4E), demonstrou um perfil distinto tendo maior apreciação por dieta glicídica em relação as demais dietas (proteica e lipídica).

**Figura 4- Preferência alimentar de macronutrientes por grupo de animais submetidos a diferentes tratamentos dietéticos no perinatal e pós-natal submetidos ou não a atividade física aquática.**



(A)preferência do grupo NNI; (B) preferência do grupo NNA, (C) preferência do grupo HNI, (D) preferência do grupo HNA, (E) preferência do grupo HHI, (F) preferência do grupo HHA. Teste de análise de variância (ANOVA) *one way* seguido do pós-teste de *Bonferroni*. Grupos: NNI= grupo controle inativo; NNA= controle ativo; HNI=hipocalórico- normocalorico inativo; HNA= hipocalórico-normocalórico ativo; HHI= hipocalórico-hipocalórico inativo; HHA= hipocalórico- hipocalórico ativo. (n= 6-9 animais por grupo .p<0,05.)

A Tabela 1 apresenta os valores séricos dos parâmetros bioquímicos. Os níveis de glicose sanguínea apresentaram-se maiores em animais que mantiveram dieta hipocalórica no pós desmame em relação ao grupo controle e ao grupo com dieta hipocalórica apenas no período perinatal independente da influência da atividade física.

A dieta hipocalórica seguida de dieta normocalórica após desmame em animais inativos (HNI) elevou os níveis de triglicérides e VLDL-c. Quando esse grupo realiza atividade física esse aumento não foi verificado, de modo que o HNA, não diferiu do controle e mostrou-se menor que seu par inativo, o HNI. A manutenção da dieta hipocalórica não alterou os níveis de triglicérides visto que o grupo HHI mostra valores que não difere do controle NNI e são menores em relação ao grupo HNI que teve seus valores aumentados.

A manutenção da dieta hipocalórica por todo o período experimental também mostrou efeito deletério sobre os níveis de colesterol total e LDL-c. E, a realização da atividade física, não demonstrou efeito benéfico no grupo exercitado. Foi observado o efeito positivo nos grupos mantidos com dieta hipocalórica foi a elevada concentração da fração HDL-c.

Em relação a outros parâmetros metabólicos, não foram observadas diferenças significativas sobre as transaminases hepáticas em nenhum dos grupos ( $p > 0,05$ ). Os metabólitos relacionados ao metabolismo protéico como valores de creatinina, uréia e ácido úrico revelaram-se aumentados nos grupos Hipocalóricos-hipocalóricos, independente da atividade física (HHI e HHA) quando comparados aos seus pares. Porém, em adição a esses achados, o grupo HHA também diferiu do grupo HNA que recebeu dieta hipocalórica apenas na vida perinatal. E, no caso dos valores de uréia estes também foram distintos entre o grupo HHI e HNI.

A tabela 2 traz o peso dos órgãos úmido *post mortem*. Observa-se que o peso de órgãos úmidos não parece ter sido influenciado pela atividade física. Mas, a dieta hipocalórica de forma continuada elevou o peso do fígado, rim direito e estômago. Quanto ao peso da gordura abdominal, o único grupo que mostrou um efeito positivo da atividade física foi o HNA, que apresentou-se menor que seus pares (NNA e HHA), que seu controle inativo (HNI). Para os demais grupos não foram observados efeitos relevantes. Os mesmos

resultados foram observados para a gordura retroperitoneal, e, nenhuma variação foi observada na gordura gonadal.

**Tabela 1 – Efeito de diferentes tipos de dieta e atividade física sobre os parâmetros bioquímicos no soro de ratos adultos jovens.**

GRUPOS	NNI	NNA	HNI	HNA	HHI	HHA
<b>Variáveis sanguíneas</b>						
<b>Glicose (mmol/L)</b>	7,06± 0,15	7,53±0,23	8,89±0,69	7,83±0,26	<b>15,7±1,6<sup>a,c</sup></b>	<b>17,38±1,55<sup>b,e</sup></b>
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	55,84±5,37	73,56±4,48	<b>141,50±8,46<sup>a</sup></b>	<b>66,04±5,70<sup>c</sup></b>	<b>73,30±5,15<sup>c</sup></b>	81,14±7,21
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	43,11±2,33	62,23±1,56	71,42±7,26	61,23±2,84	<b>86,24±8,27<sup>a</sup></b>	<b>119,3±13,78<sup>b,d,e</sup></b>
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	20,45± 3,67	34,15±2,92	25,28±3,35	34,04±1,96	<b>37,77±3,17<sup>a</sup></b>	<b>55,71±4,94<sup>b, d,e</sup></b>
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	38,55±2,33	47,23±4,37	33,38±6,34	<b>17,15±3,31<sup>b</sup></b>	<b>61,06±8,17<sup>a</sup></b>	<b>78,34±3,79<sup>b,e</sup></b>
<b>VLDL-c (mg/dL)</b>	11,17±1,07	14,70±0,89	<b>28,30±1,69<sup>a</sup></b>	<b>13,21±1,14<sup>c</sup></b>	<b>14,76±1,01<sup>c</sup></b>	16,29±1,37
<b>TGO (UI/L)</b>	249,50±14,31	294,60±9,90	205,80±17,20	265,60±12,94	266,90±30,07	230,70±32,41
<b>TGP (UI/L)</b>	42,47±3,49	59,40±1,73	66,14±7,79	78,17±15,00	51,98±5,94	59,93±7,33
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,55±0,03	0,42±0,01	0,42±0,05	0,46± 0,01	<b>0,77±0,03<sup>c</sup></b>	<b>0,86±0,06<sup>b,e</sup></b>
<b>Acido úrico (mg/dL)</b>	1,97±0,17	1,90±0,08	1,29±0,17	2,20±0,31	<b>2,51±0,54<sup>a,c</sup></b>	<b>3,75±0,57<sup>b</sup></b>
<b>Ureia (mg/dL)</b>	29,58±1,54	31,88±0,86	34,25±1,46	33,22±1,64	<b>44,16±2,56<sup>a</sup></b>	<b>46,83±4,09<sup>b,e</sup></b>

Teste análise de variância *one way* ANOVA seguido do pós-teste de *Bonferroni*. (n= 6- 9 animais por grupo. P< 0.05) Grupos: NNI- controle inativos; NNA- controle ativos; HNI- hipocalóricos-controle inativos; HNA- hipocalóricos-controle ativos.HHI- hipocalóricos-hipocalóricos inativos;HHA- hipocalóricos- hipocalóricos ativos. <sup>a</sup> vs NNI; <sup>b</sup> vs NNA; <sup>c</sup> vs HNI; <sup>d</sup> vs HHH; e <sup>e</sup> vs HNA.

**Tabela 2 – Efeito de diferentes tipos de dieta e atividade física sobre o peso de órgãos úmidos de ratos adultos jovens.**

GRUPOS	NNI	NNA	HNI	HNA	HHI	HHA
<b>PESO RELATIVO DE ÓRGÃOS (g%)</b>						
<b>Coração</b>	0,38±0,00	0,39±0,00	0,39±0,00	0,42±0,01	0,42±0,00	0,41±0,01
<b>Fígado</b>	3,32±0,09	3,61±0,06	3,48±0,12	3,59±0,10	<b>4,25±0,14<sup>a,c</sup></b>	<b>4,35±0,20<sup>b,e</sup></b>
<b>Rim direito</b>	0,43±0,00	0,48±0,01	0,40±0,00	0,43±0,00	<b>0,55±0,06<sup>a,c</sup></b>	<b>0,41±0,01<sup>d</sup></b>
<b>Rim esquerdo</b>	0,43±0,01	0,43±0,00	0,40±0,01	0,44±0,00	0,40±0,01	0,39±0,01
<b>Estômago</b>	0,52±0,02	0,52±0,01	0,56±0,02	0,58±0,01	<b>0,64±0,02<sup>a</sup></b>	<b>0,64±0,01<sup>b</sup></b>
<b>Gordura retroperitoneal</b>	1,46±0,14	1,80±0,14	1,49±0,13	<b>0,92±0,05<sup>b</sup></b>	1,39±0,15	<b>1,78±0,32<sup>e</sup></b>
<b>Gordura gonadal</b>	1,17±0,09	1,10±0,08	0,98±0,06	0,93±0,08	1,25±0,11	1,12±0,13
<b>Gordura visceral total</b>	2,63±0,17	2,90±0,18	2,43±0,18	<b>1,80±0,16<sup>b</sup></b>	2,54±0,26	<b>2,96±0,43<sup>e</sup></b>

Teste análise de variância *one way* ANOVA seguido do pós-teste de *Bonferroni*.  $p < 0.05$ . (n= 6- 9 animais por grupo). Grupos: NNI- controle inativos; NNA- controle ativos; HNI- hipocalóricos-controle inativos; HNA- hipocalóricos-controle ativos.HHI- hipocalóricos-hipocalóricos inativos;HHA- hipocalóricos- hipocalóricos ativos. <sup>a</sup> vs NNI; <sup>b</sup> vs NNA; <sup>c</sup> vs HNI; <sup>d</sup> vs HHI; <sup>e</sup> vs HNA

## 2ª Parte:

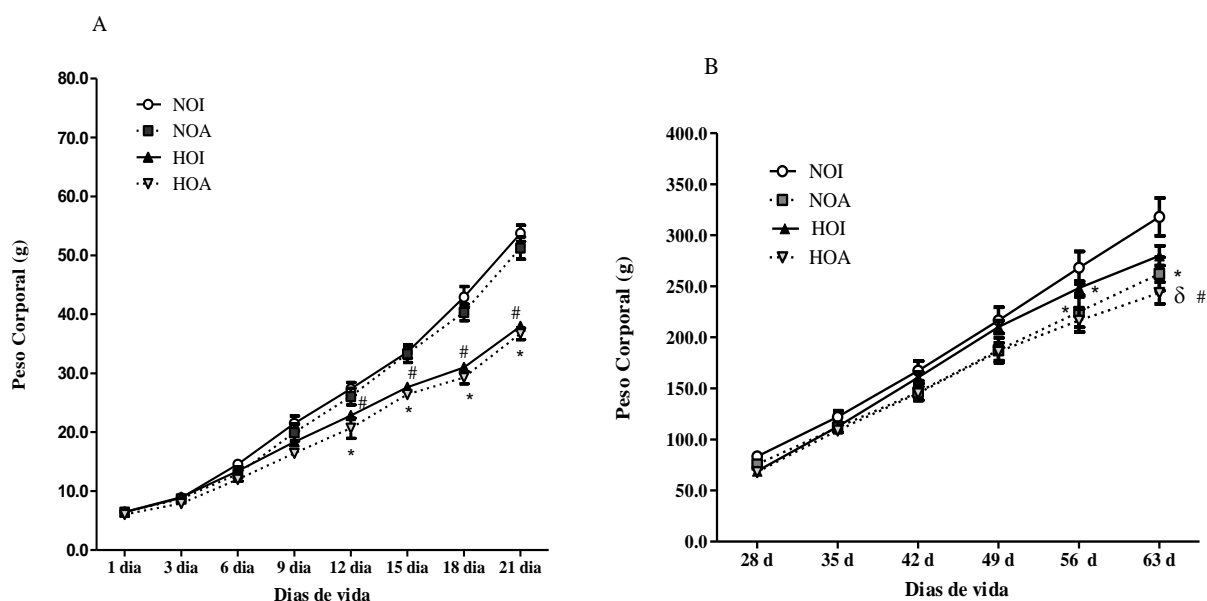
A figura 5 demonstra a evolução ponderal dos grupos durante o período perinatal e após o desmame. Na figura 5A, observa-se que o peso dos animais ao nascimento não diferiu entre os grupos. A partir do 12º dia de vida, os animais hipocalóricos apresentam menor peso corporal que seus pares controle, e esta diferença manteve-se até o desmame.

Na figura 5B, aos 28 dias (1 semana após o desmame) não demonstrou se diferenças nos pesos entre os grupos, sugerindo recuperação ponderal no grupo hipocalórico. Ao final do experimento (63 dias), a atividade física evidenciou diferença no peso corporal, com os animais ativos apresentando - se menores que seus pares inativos (NOI: 244, 88± 12,63g; NOA: 248,03± 25,55g. HOI: 279, 87±33,61g ; HOA: 243,38±38,52g). Sobre a repercussão da dieta perinatal, os animais hipocalóricos apresentam peso final menor que os controles.

No período perinatal (Figura 6A), os animais com dieta hipocalórica apresentam menor ganho de peso que seus pares controles (NOI: 45,72±5,12; NOA: 40,43± 13, 82; HOI: 31,51 ±3,13; HOA: 31,58± 3,50). Entretanto, o pós desmame (Figura 6B) evidenciou-se o oposto, o percentual de ganho de peso é maior nos grupos de animais que receberam a dieta hipocalórica no perinatal (NOI: 498,73±114,27; NOA: 430,39± 136, 32; HOI: 604,45 ±94, 95; HOA: 537,25± 88,91). Ressalta-se ainda que, intergrupo, a prática de atividade física parece estar associada ao menor percentual de ganho de peso, porém não há relevância estatística.

Não foram observadas diferenças significativas na média de consumo absoluto semanal entre os grupos durante nenhum período do estudo (Figura 7).

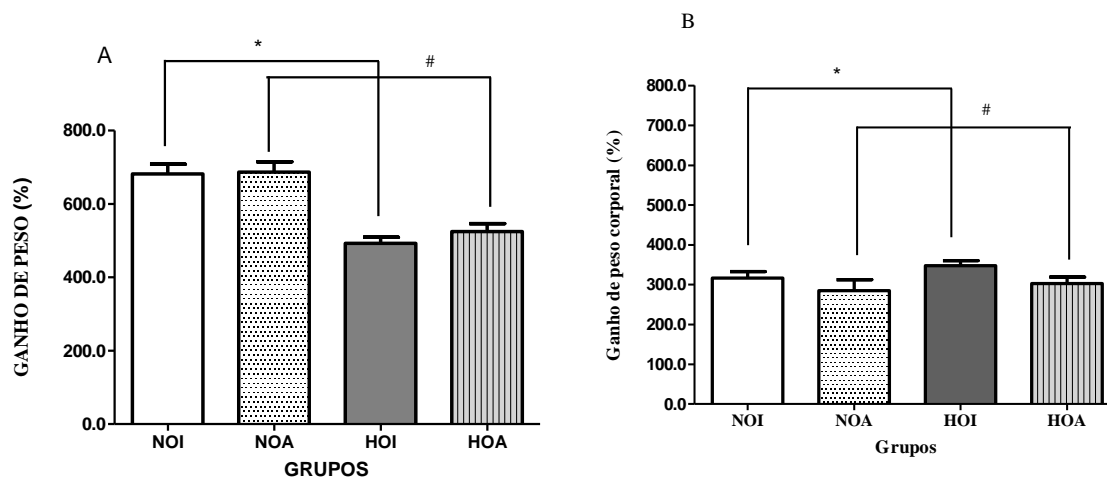
**Figura 5- Evolução ponderal perinatal (A) e pós desmame (B) de ratos com dieta hipocalórica ou controle na vida perinatal seguida da oferta de dieta ocidentalizada no pós-desmame, submetidos ou não a prática de atividade física.**



Teste two way ANOVA RM seguido do pós teste de *Bonferroni*. (n=6-9 animais por grupo.  $p < 0,05$ ). Grupos :NOI- normocalórica-ocidentalizada inativo; NOA- normocalórica- ocidentalizada ativo; HOI- hipocalórica- ocidentalizada inativo; HOA- hipocalórica-ocidentalizada ativo.\*vs NOI; #vs NOA; qvs. HOI

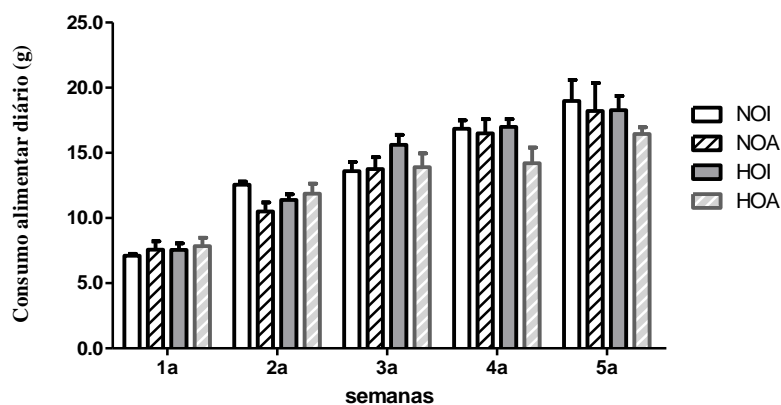


**Figura 6- Ganho de peso perinatal (A) e pós desmame (B) de ratos com dieta hipocalórica ou controle na vida perinatal seguida da oferta de dieta ocidentalizada no pós-desmame submetidos ou não a atividade física.**



Teste two way ANOVA RM seguido do pós teste de *Bonferroni*. (n=6-9 animais por grupo.  $P < 0,05$ ). Grupos :NOI- normocalórica-ocidentalizada inativo; NOA- normocalórica- ocidentalizada ativo; HOI- hipocalórica-ocidentalizada inativo; HOA- hipocalórica-ocidentalizada ativo. \*vs NOI; #vs NOA.

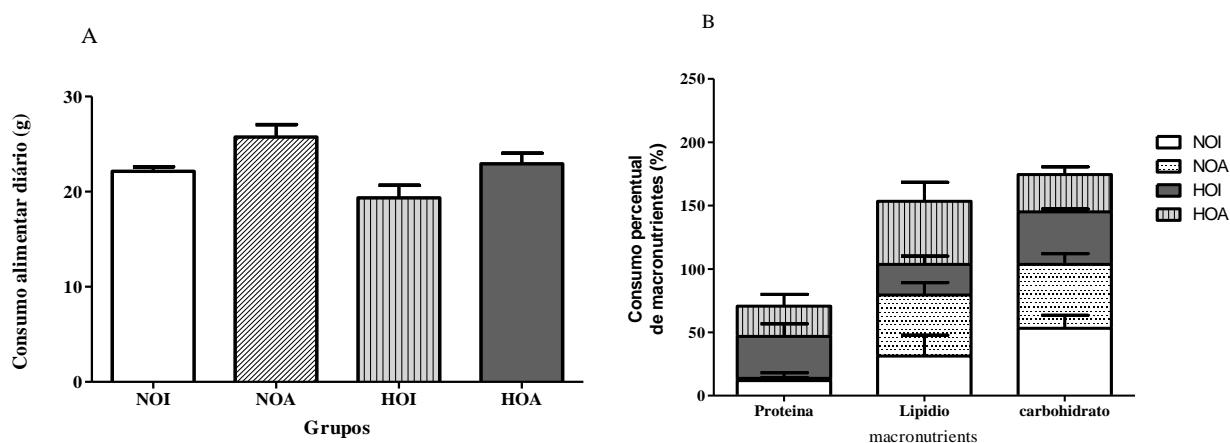
**Figura 7- Consumo médio de ração(g) semanal por grupo a partir dos 21 dias de vida.**



Teste de análise de variância (ANOVA) *two way* de medidas repetidas (RM). Grupos: NOI- normocalórica-ocidentalizada inativo; NOA- normocalórica- ocidentalizada ativo; HOI- hipocalórica-ocidentalizada inativo; HOA- hipocalórica-ocidentalizada ativo

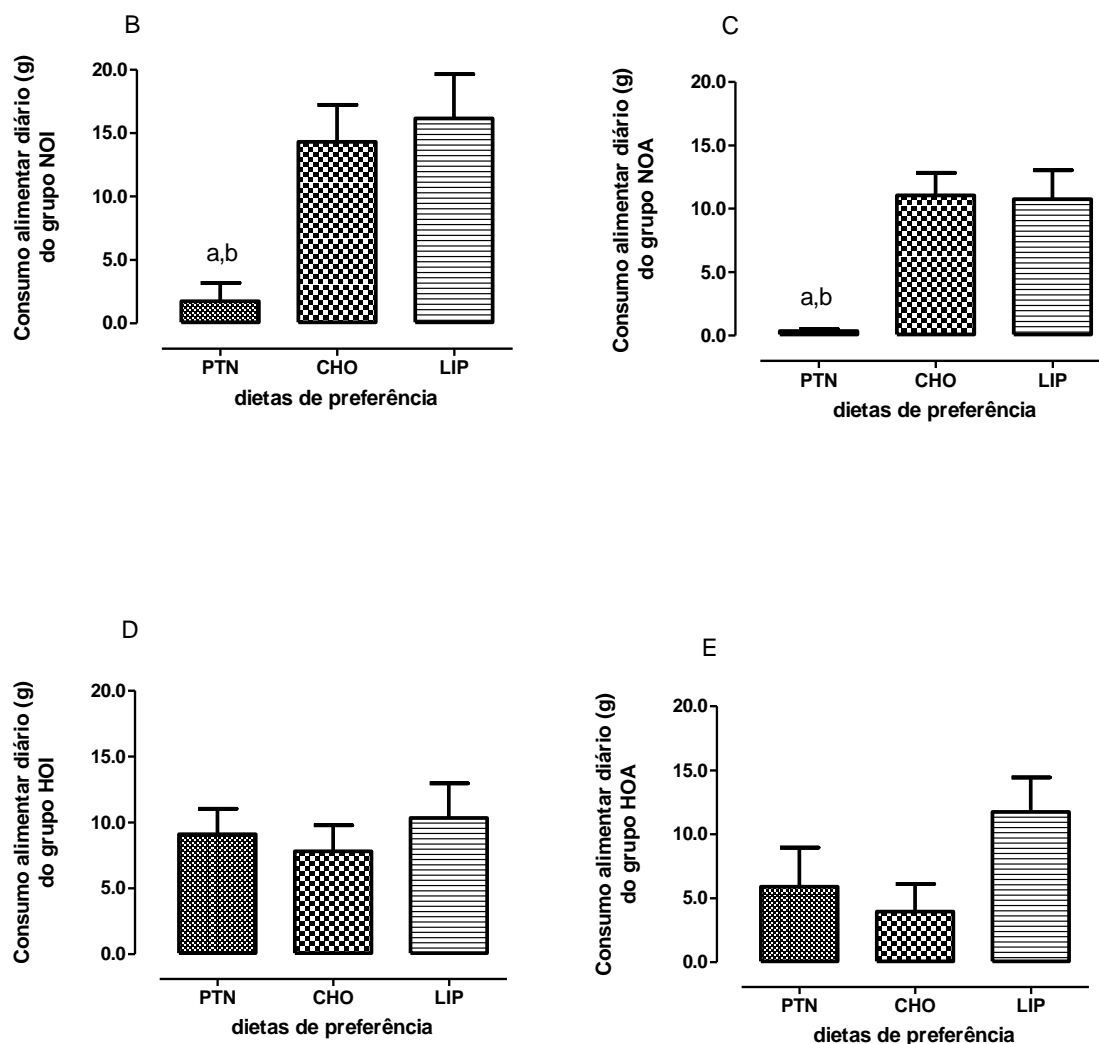
O teste de preferência alimentar não demonstrou diferenças na totalidade de ingestão concomitante das 3 dietas (Figura 8A), nem diferenças entre os grupos. Mas revelou na análise intragrupo (Figura 9) que os animais normocalóricos ativos e inativos tiveram menor preferência pela dieta de predominância protéica (Figura 9B). Nos grupos dos hipocalóricos, nenhuma diferença de preferência entre as dietas ofertadas foi observada (Figura 9C).

**Figura 8- Média da ingestão das três dietas ofertadas durante o teste de preferência alimentar entre os grupos (A) e o percentual de ingestão de cada dieta por cada grupo (B).**



Teste de Análise de Variância (ANOVA) one way seguido do pós-teste de *Bonferroni*. (n= 6-9 animais por grupo.  $P < 0,05$ ). Grupos: NOI- normocalórica-ocidentalizada inativo; NOA- normocalórica- ocidentalizada ativo; HOI- hipocalórica-ocidentalizada inativo; HOA- hipocalórica-ocidentalizada ativo.

**Figura 9- Média de consumo (g) de dietas utilizadas em teste de preferência alimentar de macronutrientes por grupos: NOI (B); NOA (C); HOI (D); HOA(E) .**



Teste de análise de variância (ANOVA) *one way* seguido do pós-teste de *Bonferroni*. (n= 6-9 animais por grupo.  $p < 0,05$ ) . a=vs dieta glicídica; b=vs dieta lipídica. Grupos: NOI- normocalórica-ocidentalizada inativo; NOA- normocalórica- ocidentalizada ativo; HOI- hipocalórica-ocidentalizada inativo; HOA- hipocalórica-ocidentalizada ativo

A Tabela 3 apresenta os valores séricos dos parâmetros bioquímicos e peso dos órgãos úmido *post mortem*. As análises bioquímicas mostraram que nem a atividade física e nem a dieta perinatal influenciou a glicemia. Nos valores lipêmicos, observou-se redução no grupo hipocalórico inativo para triglicerídeos, colesterol total, VLDL-c e LDL-c comparado ao seu par ativo. No grupo ativo constatou-se aumento da HDL-c em relação ao grupo controle (NOA), mas, sem mudanças nos demais parâmetros.

**Tabela 3 – Efeito de diferentes tipos de dieta no perinatal e atividade física sobre os parâmetros bioquímicos e peso de órgãos de ratos adultos jovens submetidos a dieta ocidentalizada.**

GRUPOS	NOI	NOA	HOI	HOA
<b>Variáveis séricas</b>				
<b>Glicose (mmol/L)</b>	7,76± 0,86	9,97±1,55	7,87±0,19	9,66±0,29
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	82,87±8,31	74,88±4,46	63,45±3,57	<b>99,95±7,82<sup>s</sup></b>
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	64,69±8,10	60,43±6,94	55,30±1,83	<b>76,12±3,61<sup>s</sup></b>
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	32,43± 2,52	21,81±5,24	27,00±1,65	<b>32,79±1,64<sup>#</sup></b>
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	27,20±6,25	29,96±3,77	14,63±1,36	<b>28,06±3,30<sup>s</sup></b>
<b>VLDL-c (mg/dL)</b>	20,23±2,69	17,75±1,93	12,85±0,90	<b>20,41±1,66<sup>s</sup></b>
<b>TGO(UI/L)</b>	221,80±23,20	222,80±27,06	211,30±8,85	<b>273,00±20,86</b>
<b>TGP(UI/L)</b>	58,38±3,40	41,84±7,76	57,63±2,45	59,31±4,51
<b>Ureia(mg/dL)</b>	29,77±2,25	35,33±4,82	20,86±1,38	22,73±2,35
<b>Creatinina(mg/dL)</b>	0,62±0,09	41,84±0,09	0,33±0,03	0,45±0,01
<b>Ácido Úrico(mg/dL)</b>	2,03±0,42	3,06±0,28	1,61±0,11	2,83±0,35
<b>PESO RELATIVO DE ÓRGÃOS (g/100g)</b>				
<b>Coração</b>	0,37±0,00	0,34±0,00	<b>0,43±0,00*</b>	<b>0,41±0,01#</b>
<b>Fígado</b>	3,17±0,12	3,33±0,24	3,40±0,12	3,61±0,10
<b>Estomago</b>	0,47±0,02	0,46±0,03	0,45±0,02	0,48±0,03
<b>Gordura abdominal</b>	3,36±0,24	4,27±0,37	3,56±0,25	3,89±0,27

Teste two way ANOVA seguido de pós teste de *Bonferroni*. (n=6-9 animais por grupo. p<0,05) Grupos: NOI(controle-ocidentalizado-inativo); NOA (controle-ocidentalizado-ativo); HOI (hipocalórico-ocidentalizado-inativo); HOA (hipocalórico-ocidentalizado- ativo).. \*vs NOI; #vs NOA; <sup>s</sup>vs HOI.

Pelos resultados encontrados, a dieta ocidentalizada promoveu menor efeito adverso quando é ofertada a animais oriundos de dieta hipocalórica no perinatal

quando comparado ao que tiveram dieta normocalórica previamente. A inclusão da atividade física não reverteu alterações de valores lipêmicos com exceção do aumento do HDL-c considerado um efeito positivo. Nos grupos normocalóricos, nenhum efeito foi observado.

No que concerne ao peso de órgãos foi observado apenas uma hipertrofia no coração dos grupos hipocalóricos comparados aos seus pares controles. Nenhuma diferença na idade estudada foi verificada na quantidade de gordura abdominal.

## 9 DISCUSSÃO

### 9.1 PESO E GORDURA VISCERAL

No presente estudo, a restrição energética perinatal não demonstra modificação do peso ao nascimento, porém, acarreta em menor peso corporal das proles ao desmame. É sabido que estado nutricional materno prévio e durante a gestação é de suma importância para o prognóstico do crescimento e desenvolvimento fetal (HERRERA, 2002; DESAI *et al*, 2005; CUNHA *et al*, 2015). Considerando que neste modelo experimental a restrição energética acontece apenas a partir da terceira semana de gestação, a ausência do baixo peso ao nascer em nossos achados pode ser justificada pela homogeneidade dos grupos (sem diferenças nos pesos corporais) de ratas durante a pré-concepção e, provavelmente por mobilização e utilização de reservas maternas acumuladas até a 2ª semana da gestacional (HERRERA *et al*, 2009; BELKACEMI *et al*, 2010). Resultados semelhantes ao desse estudo foram encontrados por Muniz *et al* (2013), que utilizando-se do mesmo modelo experimental de restrição energética, os autores observaram ausência de baixo peso ao nascimento e uma redução de 35,4% do peso corporal ao final do desmame da prole.

Os primeiros 21 dias pós-natais constituem uma fase de rápido crescimento de tecidos e órgãos, constituindo um período crítico do desenvolvimento, onde a desnutrição pode acarretar em danos fisiológicos e metabólicos na vida adulta

(BARROS, 2006). Em ratas, um pico lactacional ocorre entre os dias 12-14 após o parto onde há maior mobilização de reservas nutricionais maternas para a manutenção da alta demanda energética deste período (PINE *et al*, 1994).

Em estudos que utilizam restrição proteica perinatal, se observa que tanto a composição quanto a quantidade do leite materno destas lactantes podem ser afetadas negativamente (FRIGGENS *et al*, 1993; PINE; JESSOP; OLDHAM, 1994; RASMUSSEN, 1998). Outros estudos documentam ainda que a restrição alimentar causa redução da prolactina, hormônio necessário para síntese do leite materno, diminuindo a secreção láctea e a taxa de crescimento dos filhotes (MORETTO *et al*, 2011). Estas evidências embasam a ocorrência de um ciclo vicioso que culminou com o menor ganho e menor peso corporal dos grupos hipocalóricos durante o período perinatal em nossos achados.

Após o desmame, o acelerado crescimento (*catch-up*) visto nos animais oriundos de mães com restrição calórica perinatal corrobora diversos estudos prévios (DESAI *et al*, 2005; LEUNISSEN *et al*, 2009). O *catch-up* é consequência do que ocorre em condições prévias de privação alimentar, onde o organismo passa por adaptações fisiometabólicas e comportamentais que alteram a necessidade de nutrientes, tornando-se compatível com a menor disponibilidade, isto é, ocorre uma redução do gasto energético (DESAI *et al*, 2005, 2007; LEUNISSEN *et al*, 2009; DAI *et al*, 2012). Após a exposição a uma maior oferta nutricional/energética o ganho de peso torna-se acelerado devido a adaptações metabólicas que fazem o organismo armazenar energia com mais facilidade (FOWDEN; GIUSSANI; FORHEAD, 2005; DESAI; BABU; ROSS, 2007). Segundo os resultados de Dai *et al* (2012) a restrição calórica pós natal em animais previamente submetidos a redução da oferta energética/nutricional pode proteger das más adaptações metabólicas e doenças futuras na prole em envelhecimento.

Um trabalho pioneiro realizado com restrição calórica também não encontrou diferenças na massa adiposa ou peso corporal em animais com idade entre 21 e 58 dias, quando estes foram submetidos à privação energética na lactação através do modelo experimental com aumento de filhotes por ninhada (WURTMAN E MILLER, 1976). Portanto, adaptações no metabolismo energético parecem ocorrer de forma que a manutenção da dieta hipocalórica ou a associação com atividade física não

foram suficientes para gerar déficit de peso e de tecido adiposo em relação aos animais controle neste modelo experimental.

Este evento mostra-se bastante notório após o desmame, sobretudo na primeira semana, tendo em vista que a partir do 28º dia de vida, não se observam mais diferenças ponderais entre os grupos. De forma inesperada, todas as distintas dietas ofertadas aos grupos hipocalóricos após o desmame foram suficientes para restaurarem o peso corporal dos animais, respaldado pelo maior ganho de peso no período.

Considerando que o consumo médio absoluto de dieta não diferiu entre os grupos em nenhum período, estes dados sugerem que os efeitos deste modelo de restrição energética perinatal sobre o peso corporal não permanecem em longo prazo. De forma curiosa, observamos menor peso corporal ao final do período experimental entre o grupo hipocalórico ocidentalizado e normocalórico ocidentalizado. Sugerimos que este pode ser decorrente do efeito da dieta ocidentalizada nos grupos normocalóricos, exacerbando o ganho de peso destes animais, o que não necessariamente seria um bom prognóstico de saúde.

Neste estudo, a proposta de se manter o mesmo ambiente nutricional perinatal (grupos HHI e HHA) vai de encontro à hipótese da resposta adaptativa preditiva. Esta prediz que quando a dieta da prole assemelha-se a dieta materna, ou seja, quando ocorre a “previsão” correta o risco de desenvolvimento de distúrbios metabólicos na vida adulta é atenuado (GLUCKMAN e HANSON, 2004; GLUCKMAN *et al*, 2005, 2007). A maioria dos nossos resultados não corrobora esta hipótese visto que os animais mantidos com dieta hipocalórica não deixaram de ganhar peso similar aos demais grupos (experimentando o *catch up*), quanto demonstram adversidade em diversos parâmetros metabólicos.

A variável dietética também não demonstrou influência na gordura visceral entre os grupos. Esta inobservância pode ser devido ao período de acompanhamento relativamente curto (63 dias) e a restrição energética caracterizada como leve que não foi suficiente para causar distúrbios no metabolismo lipídico a ponto de acumular gordura na região abdominal. Cunha *et al* (2015) também não evidenciaram diferenças significativas na gordura visceral entre animais submetidos a diferentes tratamentos dietéticos no período perinatal (*ad*

*libitum* padrão, restrição energética de 50% e *Hight-fat*) quando avaliados em ratos adultos jovens. Enquanto Garg *et al* (2012) observaram aos 10 meses de idade que os animais restritos no período perinatal que receberam dieta padrão pós desmame apresentaram adiposidade cerca de duas vezes maior do que o grupo controle.

A prática de atividade física tem se mostrado benéfica para o desenvolvimento somático de ratos e vem sendo defendida como um dos principais fatores ambientais capazes de minimizar as repercussões fisio-metabólicas negativas decorrentes de injúrias nutricionais no início da vida (BORER, 1995; PASSOS; RAMOS; MOURA, 2000; FALCÃO-TEBAS *et al*, 2012; POPKIN; LINDA; SHU WEN, 2012).

Utilizando o mesmo modelo de dieta hipocalórica, Muniz *et al* (2013) demonstraram que a atividade física promoveu maior peso corporal em animais com restrição energética perinatal. Os autores sugerem que apesar da incerteza dos mecanismos metabólicos e moleculares envolvidos, a atividade física pode incrementar a secreção de hormônio do crescimento (GH) e este acelerar o ganho ponderal nos animais que foram desnutridos no período perinatal e que foram submetidos à atividade aquática precocemente, em relação aos seus pares inativos. Este resultado diverge do encontrado neste estudo, o que pode ser decorrente do período em que a atividade física foi realizada. No estudo de Muniz *et al* (2013) a atividade física atuou de forma concomitante a agressão nutricional na lactação. Neste estudo, a atividade física só foi iniciada após o desmame.

Corroborando nossos resultados, Oliveira (2007), utilizando-se de protocolo de atividade física semelhante ao deste estudo (natação sem sobrecarga; 30 minutos/dia, 5 dias/semana), não observou influência do exercício sobre o peso corporal final de ratos treinados durante nove semanas. Entretanto, vale ressaltar que o referido estudo aplica atividade em período distinto do nosso, tendo início aos 58 dias de vida. Laker *et al* (2012) também não encontraram diferenças no peso e gordura corporal de ratos submetidos a treinamento de resistência em esteira (60 minutos/ dia, 5 dias /semana) da 5ª a 9ª semana de vida em relação ao grupo sedentário.

Em exercício físico com esteira (15 minutos/dia, 5 dias/semana), Garg *et al* (2009) não observaram relevância desta atividade sobre o peso e gordura corporal



em animais com 21 a 60 dias de vida, período semelhante de intervenção do presente estudo. Já Giampietro (2007), avaliou os efeitos do treinamento de endurance (50 minutos/dia, 5 dias/semana) após o desmame, durante 10 semanas, em ratos eutróficos e desnutridos. No grupo de eutróficos, foi observado que o treinamento acarretou em diminuição do peso corporal em relação ao grupo sedentário. Entretanto, em animais desnutridos a atividade física não acentuou a perda de peso em relação ao grupo sedentário, mas foi significativa sobre a composição corporal, promovendo a diminuição da gordura corporal e o aumento de massa muscular. Este efeito da atividade física sobre a massa muscular em animais desnutridos já havia sido previamente descrito na literatura por Oldfors & Sourander (1985). Estes autores evidenciaram que o treinamento físico impediu a perda de mitocôndrias no sarcolema de animais desnutridos exercitados em relação aos sedentários, prevenindo a atrofia muscular.

Haram *et al* (2008) observaram que o treinamento aeróbico tanto de moderada intensidade quanto de alta intensidade foram eficazes em reduzir ligeiramente o peso (5% e 7%, respectivamente) e substancialmente a gordura retroperitoneal (54 e 55%, respectivamente) em ratos *Wistar* experimentalmente submetidos ao desenvolvimento de síndrome metabólica.

O protocolo de atividade física utilizado neste estudo, caracterizado por estudos prévios como aeróbico de leve a moderada intensidade (VOLTARELLI; MELO; GOBATTO, 2004; AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, 2006), repercutiu apenas no menor ganho de peso e menor peso final dos animais que foram submetidos a dieta ocidentalizada no pós-desmame, independentemente da dieta consumida no perinatal. Considerando o ganho de peso exacerbado atribuído ao consumo de dieta ocidentalizada (NEVES *et al*, 2014), este resultado aponta uma importante contribuição da atividade física na prevenção do sobrepeso/obesidade e/ou doenças crônicas associadas.

Quanto a influência da atividade física sobre a gordura visceral, apenas o grupo recuperado exercitado (HNA) mostrou-se reduzido em relação ao seu controle inativo (HNI) e também quanto aos demais grupos ativos (NNA e HHA), que não demonstraram diferenças entre si. A redução substancial de gordura observada no grupo recuperado ativo (HNA), sugere que as condições nutricionais pré e pós-

natais alteram a resposta metabólica perante o exercício, possivelmente promovendo alterações na mobilização de substratos para o fornecimento de energia durante a atividade. Quanto aos demais grupos, o protocolo de atividade física empregado neste estudo, não foi eficaz em promover maior mobilização gordura, possivelmente decorrente do tempo relativamente curto de atividade (30 minutos/dia). A literatura aponta que os tipos de exercícios físicos que beneficiam de forma significativa o metabolismo dos ácidos graxos são aqueles com duração maior que 30 minutos e que se prolongam por algumas horas (ROMIJN; COYLE; SIDOSSIS, 1993, 2000; BROOKS; MERCIER, 1994; BROOKS *et al*, 1999).

Em conjunto, ressalta-se que os efeitos gerados pelo exercício no organismo dependem da frequência, duração e intensidade do esforço (HARAM *et al*, 2008) e também do momento em que o mesmo é introduzido na vida do animal ou do período de agressão nutricional. Logo, a variedade de protocolos de atividade física, bem como de manipulações dietéticas e os períodos de intervenção utilizados nos estudos, alteram estes parâmetros e podem refletir em resultados distintos sobre o metabolismo, a utilização de substratos energéticos e a composição corporal.

## 9.2 INGESTÃO E PREFERÊNCIA ALIMENTAR

A restrição energética durante a 3ª semana de gestação e durante a lactação não demonstra alteração no consumo alimentar da prole, mesmo após a introdução de novas formulações dietéticas e a incorporação da atividade física livre em ambiente aquático.

Foi previamente demonstrado que manipulações ambientais durante a gestação e lactação resultam em alterações no padrão alimentar adulto (LOPESDE SOUZA *et al* 2008; OROZOC- SOLIS *et al*, 2009). O hipotálamo tem papel fundamental na identificação e integração de sinais nutricionais e hormonais derivados da digestão e metabolização dos nutrientes (WILLIAMS; HARROLD; CUTLER, 2000). Postula-se que a programação perinatal resulta em distúrbios no comportamento alimentar, e estes são acompanhados de alterações na expressão hipotalâmica de peptídeos envolvidos no controle da ingestão (IKENÁSIO- THORPE *et al*, 2007; DELAHAYE *et al*, 2008).

De acordo com Lopes de Souza *et al* (2008), animais desnutridos durante o período fetal/neonatal apresentam hiperfagia após o desmame associado a um retardo no aparecimento da saciedade e diminuição dos efeitos anorexígenos da serotonina. A divergência de ingestão encontrada neste estudo comparado ao de Lopes de Souza *et al* (2008), pode ser devido ao fato de termos feito apenas consumo absoluto e não relativo ao peso corporal, visto que aos 21 dias os hipocalóricos tinham menor peso corpóreo. Além disso, a dieta hipocalórica é restrita apenas em energia, sendo proporcionalmente equilibrada em macronutrientes, divergindo do protocolo do estudo Lopes de Souza *et al* (2008) que utilizaram restrição proteica. Estas diferenças podem influenciar no comportamento observado.

O exercício físico também pode interagir com o consumo alimentar dos animais. Flores *et al* (2006) observaram que o aumento nos níveis de leptina e insulina promovidos pelo exercício físico potencializa seus efeitos anorexígenos, diminuindo a ingestão e influenciando no controle do peso corporal. Franco *et al* (2007) observaram redução no consumo alimentar de ratos exercitados durante 8 semanas de treinamento aquático com sobrecarga de 5% de peso corporal, em relação ao grupo inativo.

Entretanto, Soares *et al* (2011), observaram em ratos jovens que a prática de atividade aquática (5 vezes por semana durante 60 minutos/dia) aumentou o consumo alimentar tanto nos animais controles quanto nos animais submetidos a restrição calórica. Além disso, Ebal *et al* (2007), relataram o aumento de 11% na ingestão de ratos submetidos a exercícios de força em curtas sessões. Contudo, as divergências metodológicas nos estudos supracitados podem explicar a discordância de resultados.

Neste estudo, o teste de preferência alimentar evidenciou que os animais com restrição energética contínua independente da prática de atividade física, demonstram preferência por glicídios em relação aos demais macronutrientes. Outros trabalhos que realizaram teste de preferência alimentar ou de auto seleção de macronutrientes por roedores, têm observado que diversos neuropeptídios ou peptídeos intestinais podem estar envolvidos nestas preferências (WADE *et al*, 2008; MONTEIRO; QUANTARINI, 2011).

Os demais grupos que sofreram restrição energética no período perinatal, apresentaram resultados distintos na preferência por macronutrientes (análise intragrupo), sugerindo que o efeito de modulação da ingestão alimentar advindo apenas da restrição perinatal não foi direcionado para um macronutriente em particular.

Alguns estudos evidenciam que a desnutrição no período perinatal associa-se a alterações nos receptores serotoninérgicos envolvidos no comportamento alimentar hedônico, e que esta “programação” é fator de risco para desencadear distúrbios alimentares principalmente quando relacionada a dietas palatáveis (MAGALHÃES, 2010). Há evidências que em animais programados por desnutrição perinatal apresentem uma maior preferência alimentar por gorduras (CAMBRAIA *et al*, 2001; BELLIGER; LILLEY; LANGLEY-EVANS, 2004). Já em humanos que passaram por restrição nutricional intrauterina, quando adultos desenvolveram espontaneamente preferência alimentar por açúcares (BARBIERI *et al*, 2009).

A análise nos grupos com dieta ocidentalizada após o desmame mostrou que os animais normocalóricos no período perinatal (NOI e NOA), tiveram consumo estatisticamente menor de dieta proteica em relação as demais (lipídica e glicídica), enquanto os animais restritos no perinatal (HOI e HOA), não apresentaram preferência por nutriente específico. A menor preferência por dieta proteica é esperada quando se trata de animais em uso de dieta ocidentalizada. Estudos mostram que dietas ricas em gordura induzem o comportamento hiperfágico e a preferência por alimentos palatáveis (gorduras e carboidratos) (NEVES *et al*, 2014). Diante disso, o fato do grupo hipocalórico não apresentar esta preferência, propõe uma alteração sobre a escolha alimentar em função da dieta ofertada na vida perinatal.

A variável atividade física foi relevante nos resultados da análise da 1ª parte deste trabalho com o aumento da preferência alimentar por glicídios em todos os grupos ativos (NNA; HNA; HHA). Estudos demonstram que as alterações fisiológicas provocadas pelo exercício físico, interferem na expressão de hormônios e neuropeptídios no hipotálamo (FLORES *et al*, 2006). Embora esta associação permaneça pouco explorada na literatura, nossos resultados apontam um papel modulador da atividade aeróbica sobre a escolha alimentar de ratos jovens. Uma

possível justificativa para este achado é o fato dos carboidratos serem substratos prioritários para o fornecimento de energia durante do exercício aeróbio (CAPUTO *et al*, 2009).

É importante ressaltar que a preferência alimentar pelos carboidratos evidenciados nos grupos com restrição energética contínua (HHI e HHA), acresce o risco metabólico nesses animais, considerando que dietas ricas em carboidratos simples e com altos teores glicêmicos estão associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade (BELL; SEARS, 2003; DYEBOERG *et al*, 2004). No entanto, é importante destacar que estes grupos ingeriram uma quantidade muito pequena das dietas usadas no teste de preferência alimentar indicando que o paladar parece ser modulado pelo hábito alimentar.

### 9.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E PESO DE ORGÃOS

Quanto aos parâmetros bioquímicos, os resultados demonstram que a dieta restrita em energia no perinatal e mantida no pós desmame associa-se ao incremento nos níveis de glicose, apontando um maior risco de desenvolvimento de diabetes. Na literatura, os estudos que mostram a influência do estado nutricional na fase fetal e neonatal sobre eventos na homeostasia glicêmica ainda não explicam completamente os mecanismos subjacentes envolvidos nesta alteração.

Estudos experimentais observaram que a restrição de nutrientes intrauterina/neonatal afetam a massa e função das células  $\beta$  pancreáticas, acarretando em defeitos na secreção de insulina. Sabe-se que o final da gestação e o pós-natal imediato são períodos críticos para o desenvolvimento do pâncreas endócrino em ratos. Matveyenko *et al* (2010) observaram que a restrição energética de 50% apenas durante a gestação, não afetou a massa de células  $\beta$  na prole ao desmame. Porém, quando a restrição foi mantida no pós- natal (lactação), a prole apresentou redução significativa das células responsáveis pela secreção de insulina. Previamente, Latorraca *et al* (1999) também observaram menor resposta insulínica em ratos recém-desmamados oriundos de mães tiveram dieta restrita em proteínas durante a gestação e lactação.

Adicionalmente, observa-se que a restrição nutricional perinatal também altera a sinalização da insulina em tecidos específicos a exemplo do músculo,

pâncreas, fígado e tecido adiposo (SIMMONS *et al*, 2001; THAMOTHARAN *et al*, 2005; OAK *et al*, 2006; OZANNE *et al*, 2006). A insulina tem uma função chave na regulação da glicemia, de forma que quando as concentrações de insulina estão baixas, a produção hepática de glicose aumenta, levando à hiperglicemia (CHERRINGTON; EDGERTON; SINDELAR, 1998). Outra ação do hormônio é ativar enzimas chaves da via glicogênica hepática, como a glicogênio sintase, e propiciar o armazenamento da glicose sob a forma de glicogênio (CHERRINGTON, 1999). Vuguin *et al* (2004) evidenciaram que as condições nutricionais adversas no período perinatal podem prejudicar permanentemente a sinalização da insulina no fígado de modo que a gliconeogênese é aumentada nestes animais.

Em estudo recente Cunha *et al* (2015) avaliaram animais com restrição energética de 50% durante gestação e lactação e observaram que estes, quando adultos jovens, apresentam hiperglicemia acompanhada de hiperinsulinemia e resistência à insulina. Outros autores já documentavam desregulações glicêmicas com estas características (SIEBEL *et al*, 2008; NUSKEN *et al*, 2008; LIAO *et al*, 2011).

Logo, esta série de distúrbios no metabolismo da glicose ocasionados pela desnutrição perinatal, pode em parte explicar o aumento da glicemia nos grupos hipocalóricos por todo o período experimental. Os efeitos em longo prazo da restrição energética são pouco explorados, mas estudo conduzido por Garg *et al* (2012) evidenciou que aos 10 meses de vida, ratos que sofreram retardo de crescimento intrauterino e que foram mantidos com restrição energética no início da vida pós natal (50% do consumo habitual), exibiam níveis de glicose e sensibilidade insulínica normais em relação ao grupo controle, demonstrando um efeito benéfico da restrição alimentar. Contudo, o desenho experimental utilizado nesse trabalho difere do presente estudo.

Quando ocorre recuperação nutricional, com oferta de dieta adequada após o desmame, alguns estudos afirmam que a reversão destas alterações metabólicas não ocorre integralmente (DESAI *et al*, 1995; LATORRACA *et al*, 1998; VUGUIN *et al*, 2004). Estudo conduzido por Latorraca *et al* (1998) observaram que houve a normalização dos níveis de insulina, albumina sérica, ácidos graxos livres e glicogênio hepático. No presente estudo, os grupos recuperados (HNI e HNA) não

exibiram glicemia de jejum alterada em relação aos grupos controle (NNI e NNA, respectivamente), mas, o HNI tinha maiores valores de triglicerídeos.

Entretanto, Vuguin *et al* (2004) demonstraram que os ratos que sofreram restrição calórica de 50% no período perinatal e tiveram oferta de dieta padrão após o desmame, com 8 semanas de vida apresentavam aumento na produção basal de glicose hepática e redução na supressão da insulina estimulada por glicose hepática quando comparados aos grupos controle, embora as taxas de captação de glicose e glicogenólise fossem semelhantes em ambos, e os níveis glicêmicos normais. Estes animais desenvolveram hiperglicemia somente na idade adulta (6 meses de vida), sugerindo que estas alterações promovidas pelo ambiente perinatal adverso são permanentes, embora a manifestação evidente parece ocorrer mais tardiamente. Contudo, como o único parâmetro glicêmico avaliado no presente estudo foi a glicemia de jejum, não foi possível evidenciar efeito da restrição energética apenas no período perinatal sobre a homeostase da glicose. Entre grupos submetidos à dieta ocidentalizada no pós-desmame, tanto a restrição alimentar perinatal quanto a atividade física, não demonstraram efeito sobre os níveis glicêmicos dos animais.

Uma das intervenções aceitas como promotora da captação muscular de glicose a partir do estímulo a translocação do GLUT-4 dos estoques intracelulares para membrana plasmática tem sido a realização de exercício físico (GOODYEAR; HIRSHMAN; HORTON, 1991; HUBER *et al*, 2009). Diversos estudos demonstram que a contração muscular induzida pela prática de atividade física aumenta a atividade da AMPK (*Activated Protein Kinase*) (HAYASHI *et al*, 2000; FUJII *et al*, 2000; MUSI *et al*, 2005). Esse aumento da atividade da AMPK em resposta a uma necessidade de gerar ATP (*Adenosine Triphosphate*), durante o exercício, promove a translocação das vesículas contendo GLUT-4, facilitando assim o transporte de glicose para o músculo de maneira semelhante à da insulina embora por cascatas de sinalização diferentes e independentes (MCGEE *et al*, 2003). Neste estudo não visualizamos mudanças na glicemia de jejum entre os grupos exercitados e seus pares não exercitados.

Há evidências também que a atividade física quando empregada no início da vida (5- 9 semanas) pode promover o aumento da massa de células  $\beta$ -pancreáticas em ratos com retardo de crescimento uterino (LAKER *et al*, 2011). Galdino *et al*

(2000), demonstraram que o treinamento aquático (60 minutos/dia, 5 dias/semana) com sobrecarga de 5% do peso corporal, foi benéfico para a homeostasia da glicose em animais desnutridos no período fetal/neonatal, evidenciando que a redução da secreção de insulina foi contraposta pela maior sensibilidade dos órgãos-alvo ao hormônio.

Haram *et al* (2008) comparando os efeitos promovidos pelo exercício aeróbico de intensidade moderada *versus* exercício de alta intensidade, observaram ambos foram capazes de melhorar os níveis glicêmicos, embora o de alta intensidade promoveu maior impacto. Portanto, a amplitude do aumento da captação de glicose promovido pela atividade física está associada a intensidade e duração do exercício.

Em acordo como nossos resultados, Garg *et al* (2009) relataram que o exercício moderado (esteira, 15minutos/dia, 5 dias/semana, 11metros/min) não promoveu redução da glicemia de jejum nos animais com restrição alimentar de 50% no perinatal, que foram exercitados do pós-desmame até os 60 dias de vida. O protocolo utilizado neste estudo não foi capaz de influenciar significativamente os níveis de glicêmicos em nenhum grupo analisado. Talvez a intensidade ou duração da atividade física realizada não tenha sido suficiente para promover mudanças glicêmicas observadas em outros estudos e/ou ainda porque a intervenção dietética preponderou sobre as ações que poderiam advir da influência da atividade física. Ou ainda devido ao período relativamente curto de acompanhamento, visto que os efeitos da pratica da atividade física sobre o controle glicêmico parecem melhor comprovados na vida adulta (GATFORD *et al*, 2014).

Embora os animais recuperados não tenham demonstrado níveis glicêmicos alterados, as concentrações séricas de triglicerídeos e VLDL-colesterol apresentaram-se maiores em animais recuperados inativos quando comparados aos demais grupos também inativos (NNI e HHI) e ao seu par ativo (HNA). Esta hipertrigliceridemia pode estar também associada às alterações promovidas pelos defeitos na secreção e ação de insulina oriundos da restrição perinatal, que como mencionado anteriormente, acredita-se não serem completamente revertidos (DESAI *et al*,1995; LATORRACA *et al*, 1998; VUGUIN *et al*, 2004).

A insulina possui diversos efeitos sobre a síntese e o armazenamento dos triglicerídeos. Seus níveis diminuídos ou a resistência ao hormônio podem resultar



em menor ativação da lipase lipoproteica (LPL) especialmente no tecido adiposo, aumentando o fluxo de ácidos graxos livres no fígado (GARG, 1994). A chegada destes ácidos graxos livres para o fígado pode evitar a degradação de apo B e, assim, contribuir para o aumento das lipoproteínas ricas em triglicérides e apo B em circulação (DESPRES; LEMIEUX; PRUDHOMME, 2001).

Outros estudos corroboram com nossos achados evidenciando que animais subnutridos no perinatal e que apresentam *catch-up* no crescimento, evoluem com aumento dos triglicerídeos (DESAI; BABU; ROSS, 2007). Esse resultado está em acordo com a teoria da resposta adaptativa preditiva. Considerando que as adaptações ocorridas na vida intrauterina/neonatal decorrentes da predição do ambiente pós-natal, quando não são compatíveis com o ambiente pós-natal, são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas e distúrbios associados a síndrome metabólica, como as dislipidemias (GLUCKMAN & HANSON, 2004; BARKER, 2007).

Em contraponto, quando analisados os grupos com consumo de dieta ocidentalizada após o desmame, o grupo hipocalórico perinatal apresentou apenas elevação do HDL-c em relação ao grupo controle, quando estes foram ativos (NOA:  $21,81 \pm 5,24$ ; HOA:  $32,79 \pm 1,64$ ). Portanto essa ausência de diferenças nos demais parâmetros propõe que a restrição energética no ambiente perinatal seguida de dieta ocidentalizada não agrava as repercussões fiso- metabólicas decorrentes da dieta ocidentalizada no pós-desmame.

A manutenção da dieta hipocalórica por todo o período experimental também se associou ao aumento os níveis de colesterol total, LDL-c e HDL-c. A relação entre condições intra-uterinas e/o infantis adversas e a hipercolesterolemia já havia sido relatada na literatura (DAVIES *et al*, 2004; OLIVEIRA, 2007; CUNHA *et al*, 2015). É possível que este aumento esteja associado ao distúrbio glicêmico evidenciado nestes animais. Alguns estudos demonstram que a hiperglicemia desencadeia o aumento da produção do LDL-c ou aumento da conversão do VLDL-c em LDL-c. Há também uma tendência a redução do catabolismo de LDL-c. Observa-se que diante de altos níveis glicêmicos, as partículas de LDL-c são mais ricas em TG, menores e mais densas (GRUNDY; SMALL, 1997; GRUNDY *et al*, 1999). Isso ocorre devido a presença de apo B na superfície das partículas da LDL-c, que em

contato com altos níveis de glicose sofrem glicação e passam a ser menos reconhecidas pelos seus receptores, reduzindo a depuração e aumentando a meia-vida do LDL-c circulante (LYONS, 1993).

Além disso, a desnutrição pode ter ocasionado alguma alteração hepática nestes animais, tendo em vista que o peso relativo do fígado nestes grupos (HHI e HHA) mostrou-se aumentado. O fígado apresenta um papel chave no metabolismo lipídico, logo, alterações hepáticas resultam em perfis alterados de lipoproteínas plasmáticas, tanto através de distúrbios na síntese de apolipoproteínas, como também através da deficiência da lecitina colesterol-acil transferase (LCAT), distúrbios lipolíticos, reconhecimento/captação de partículas de lipoproteínas alterados e regurgitação de lipídeos biliares no plasma (OLIVEIRA; DE FARIA, 2011; MALO *et al*, 2013).

Adicionalmente, os animais que foram submetidos à restrição energética durante todo o estudo apresentaram características de dano renal, demonstrados pelo aumento dos níveis de ureia, creatinina, ácido úrico e peso relativo do rim direito (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). Estes achados também podem refletir um estado catabólico nesse grupo. A privação energética pode promover um balanço nitrogenado negativo, levando a degradação proteica em diversos órgãos, sendo o músculo esquelético um dos mais afetados (GARLIK *et al*, 1975).

Há evidências na literatura que o exercício aumenta o *clearance* e reduz a concentração pós-prandial de triglicerídeos e de VLDL-c (GILL; HARDMAN, 2003). O exercício físico em ratos, reduz a expressão hepática do gene SCD-1 (Stearoyl Co-A dessaturase), responsável pela biossíntese de ácidos graxos monoinsaturados, os principais componentes das partículas de VLDL-c e triacilglicerol (MAYER *et al*, 1993). Outro mecanismo associado a essa redução seria o aumento da enzima lipase lipoproteica e da liberação de triglicerídeos das lipoproteínas carreadoras. Ou ainda, uma menor secreção hepática de VLD-c que pode contribuir para a diminuição dos triglicerídeos (GILL; HARDMAN, 2003).

Também se atribui a atividade física a capacidade de reduzir os níveis de colesterol total, LDL e VLDL (BURNEIKO *et al*, 2006) e elevar o níveis de HDL (YU *et al*, 1999; FLETCHER *et al*, 2005). Neste estudo, a atividade física não demonstrou benefícios sobre a redução dos níveis de colesterol total e LDL-c dos grupos exercitados, independente da manipulação dietética. Sugere-se, portanto, que o

aumento do HDL-c observado seja atribuído ao aumento das demais frações. Bernardes *et al* (2004) também verificaram aumento da concentração de HDL-c e colesterol total nos grupos treinados em relação aos sedentários, ambos alimentados com dieta hipercalórica. Segundo estes autores a constante mobilização de gordura como substrato energético pode acelerar a sua biossíntese (HANON *et al*, 1967).

Uma possível explicação para inobservância de efeitos benéficos da atividade física sobre os grupos NOA e HOA em relação seus respectivos inativos pode ser a qualidade nutricional da dieta ocidentalizada. Estudos têm demonstrado que o nível de gordura dietética e a qualidade dos ácidos graxos que a compõem podem influenciar na eficácia do exercício sobre a melhora do perfil lipídico, redução do peso corporal e da adiposidade (GLEESON & WARING, 1986; PELLIZZON *et al*, 2002).

Estudos recentes demonstram que a oferta energética em excesso no início da vida está associada a disfunção cardíaca, incluindo hipertrofia e aumento da susceptibilidade a isquemia miocárdica na vida adulta, possivelmente decorrentes de alterações na sensibilidade insulínica, disfunção mitocondrial e aumento do estresse oxidativo (HABBOUT *et al*, 2012; HABBOUT, 2013; NEVES *et al*, 2014; VIEIRA *et al*, 2015). Além disso, modelos experimentais de hiperalimentação pós-natal, demonstram que as amostras do coração desses animais apresentam expressão gênica de proteínas estruturais modificadas (HABBOUT, 2013). Considerando que os animais restritos de energia no período perinatal que tiveram introdução de dieta ocidentalizada pós-desmame (HOI e HOA) apresentaram peso relativo do coração significativamente maior que os respectivos grupos controle (NOI e NOA), nossos resultados mostram concordância com os estudos supracitados e demonstram que a restrição perinatal agrava os efeitos deletérios da dieta ocidentalizada sobre o coração.

## 10 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante dos resultados concluímos que o modelo de restrição energética de 30% no período perinatal promove menor peso corporal das proles ao desmame, assemelhando-se aos modelos de desnutrição já consolidados na literatura. Assim, a aceleração do ganho de peso pós-natal em animais submetidos a restrição energética pode estar associada ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos, tais como hiperglicemia, dislipidemias e hipertrofia cardíaca.

Em contrapartida, a manutenção da restrição energética neste estudo, não corrobora a hipótese formulada de acordo com a resposta adaptativa preditiva, tendo em vista que os grupos HHA e HHI tanto apresentaram aceleração no ganho de peso como exibiram alteração do perfil bioquímico. Além disso, o modelo dietético e associando a atividade física proporcionaram aos animais preferência por carboidratos.

O protocolo de atividade física quando submetido aos animais que foram recuperados nutricionalmente após desmame, demonstrou efeito positivo sobre a concentração de triglicerídeos, LDL-c VLDL-c e na gordura visceral. E, quando houve a oferta de dieta ocidentalizada pós desmame, mostrou-se benéfico na redução de peso corporal.

A partir dos resultados obtidos neste trabalho observa-se a necessidade de mais estudos que investiguem os temas aqui envolvidos. Portanto, propõe-se:

- Investigar e repercussão fisiometabólica da restrição energética no período perinatal, mantida ou não após o desmame, na vida adulta tardia (>90 dias).
- Realizar o teste de sensibilidade à insulina ao final do experimento, que poderia demonstrar com mais clareza a causa da hiperglicemia em animais mantidos com restrição energética desde o período perinatal.
- Realizar a análise histológica de órgãos, em especial: coração, fígado e rins em animais com restrição energética perinatal. Através destas análises poderia ser possível identificar a magnitude das alterações promovidas nestes órgãos.
- Avaliar os efeitos de protocolos de atividade física diferentes do utilizado neste estudo (período e tempo de intervenção, frequência, intensidade) sobre

os parâmetros fisiometabólicos de animais com restrição energética no perinatal, de modo que torne-se possível estabelecer a relevância da prática de atividade física em animais que submetidos a injúrias nutricionais no início da vida.

- Analisar a composição corporal também através da retirada e mensuração do músculo sóleo para demonstração mais fidedigna dos efeitos da atividade física sobre os compartimentos corporais.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY. Resource book for the design of animal exercise protocols. 2006. Disponível em < <http://www.the-aps.org/mm/SciencePolicy/AnimalResearch/Publications/Animal-Exercise-Protocols/book14824.pdf> > Acesso em: 02 janeiro 2017

ARITA, Y.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; TAKAHASHI, M.; MAEDA, K.; MIYAGAWA, J.I. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 257, n. 1, p. 79-83, 1999.

ARMITAGE, J.A.; TAYLOR, P.D.; POSTON, L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. **The Journal of Physiology**, v. 565, p.3-8, 2005.

ASTORG, P.; ARNAULT, N.; CZERNICHOW, S.; NOISETTE, N.; GALAN, P.; HERCBERG, S. Dietary intakes and food sources of n- 6 and n- 3 PUFA in French adult men and women. **Lipids**, v. 39, n. 6, p. 527-535, 2004.

BARKER, D.J.P.; OSMOND, C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. **The Lancet**, v. 327, n. 8489, p. 1077-1081, 1986.

BARKER, D.J.P.; OSMOND, C; WINTER, P.D.; MARGETTS, B.; SIMMONDS, S. J. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **The Lancet**, v. 334, n. 8663, p. 577-580, 1989.

BARKER, D.J.P. The origins of the developmental origins theory. **Journal of internal medicine**, v. 261, n. 5, p. 412-417, 2007.

BARKER, D.J.P. The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. **The childhood environment and adult disease**, v. 156, p. 3-16, 1991.

BARKER ,D.J.; ERIKSSON, J.G.; FORSÉN, T.; OSMOND, C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 6, p. 1235-1239, 2002.

BARROS, K.M.F.T. Desnutrição Neonatal: Aspectos Estruturais e biomecânicos do desenvolvimento da atividade locomotora em ratos. **Tese (Doutorado em Nutrição)- Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco- UFPE**, 2006.

BATESON, P.P.G.; MARTIN, P.R. Design for a life: How behaviour develops. **Vintage**, p.1, 1999.

BATISTA-FILHO, M.; RISSIN, A.. Nutritional transition in Brazil: geographic and temporal trends. **Cadernos de Saúde Pública**, v.19. S.1, p.181–191, 2003

BAYOL, S.; JONES, D.; GOLDSPINK, G. & STICKLAND, G. The influence of undernutrition during gestation on skeletal muscle cellularity and on the expression of genes that control muscle growth. **British journal of nutrition**, v. 91, n. 3, p. 331-339, 2004.

BARBIERI, M.A.; PORTELLA, A.K.; SILVEIRA, P.P.; BETTIOL, H.; AGRANONIK, M.; SILVA, A.A.; GOLDANI, M.Z. Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. **Pediatric research**, v. 65, n. 2, p. 215-220, 2009

BELL, S.J.; SEARS, B. Low-glycemic-load diets: impact on obesity and chronic diseases. p 357- 377, 2003.

BELLINGER, L.; LILLEY, C.; LANGLEY-EVANS, S.C. Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. **British journal of Nutrition**, v. 92, n. 03, p. 513-520, 2004.

BELKACEMI, L.; NELSON, D.M.; DESAI, M.; ROSS, M.G. Maternal undernutrition influences placental-fetal development. **Biology of Reproduction**, v. 83, p. 325–331, 2010

BERNARDES, D.; MANZONI, M.S.J.; DE SOUZA, C.P.; TENÓRIO, N.; DÂMASO, A.R. Efeitos da dieta hiperlipídica e do treinamento de natação sobre o metabolismo de recuperação ao exercício em ratos. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 18, n. 2, p. 191-200, 2004.

BLACK, R.E. Micronutrients in pregnancy. **British Journal of Nutrition**, v.85, n.2, p.193-197, 2001.

BORER, K. T. The effects of exercise on growth. **Sports Medicine**, v. 20, n. 6, p. 375-397, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2015.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2015.pdf)

BROOKS, G.A.; MERCIER, J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. **Journal of applied physiology**, v. 76, n. 6, p. 2253-2261, 1994.

BROOKS, G.A.; FAHEY, T.D.; WHITE, T.P.; BALDWIN, K.M. Exercise physiology. Human bioenergetics and its applications. N° Ed 3. Mountain View, California: **Mayfield Publishing Company**, 1999.

BURNEIKO, R.C.M.; DINIZ, Y.S.; GALHARDI, C.M.; RODRIGUES, H.G.; EBAID, G.M.; FAINE, L.A. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. **Food and chemical toxicology**, v. 44, n. 7, p. 1167-1172, 2006.

CAMBRAIA, R.P.B.; VANNUCCHI, H.; ALMEIDA, S.S.; DE-OLIVEIRA, L.M. Effects of malnutrition during early lactation on development and feeding behavior under the self-selection paradigm. **Nutrition**, v. 17, n. 6, p. 455-461, 2001.

CAPUTO, F.; OLIVEIRA, M.F.M.D.; GRECO, C.C.; DENADAI, B. S. Exercício aeróbio: Aspectos bioenergéticos, ajustes fisiológicos, fadiga e índices de desempenho. **Revista Brasileira de Cineantropom Desempenho Human**, v. 11, n. 1, p. 94-102, 2009.

CARVALHO, M.F.; ; NASCIMENTO, E. ; COSTA ,M.K.M.E. ; MUNIZ, G.S.; CASTRO, R.M. Experimental diet based on the foods listed in the Family Budget Survey is more detrimental to growth than to the reflex development of rats. **Revista de Nutrição** . v. 26, p. 177-196, 2013.



CASPERSEN, C.J.; POWELL, K.E.; CHRISTENSON, G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports**, v. 100, n. 2, p.126-131, 1985.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Trends in intake of energy and macronutrients--United States, 1971-2000. **Morbidity and mortality weekly report**, v. 53, n. 4, p. 80, 2004.

CHERRINGTON, A.D.; EDGERTON, D.; SINDELAR, D.K. The direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production in vivo. **Diabetologia**, v. 41, n. 9, p. 987-996, 1998.

CHERRINGTON, A.D. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. **Diabetes**, v. 48, n. 5, p. 1198, 1999.

CIANFARANI, S.; MARTINEZ, C.; MAIORANA, A.; SCIRÈ, G.; SPADONI, G. L., & BOEMI, S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 3, p. 1346-1351, 2004.

COOPER, C.E.; VOLLAARD, N.B.J.; CHOUERI, T.; WILSON, M.T. Exercise, free radicals and oxidative stress. **Biochemical Society Transactions**, v.30, n.2, p.280-285, 2002.

COTMAN, C.W.; NICOLE, C.B. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends in neurosciences**. v. 25, n. 6, p. 295-301, 2002.

COUTINHO, J.G.; GENTIL, PC; BERTOLIN, MNT. A desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. 2008.

CUNHA, FDS ; DALLE MOLLE, R.; PORTELLA, A.K.; DA SILVA,B.; NOSCHANG, C.; GOLDANI, M.Z.; SILVEIRA, P. Both food restriction and high-fat diet during gestation induce low birth weight and altered physical activity in adult rat offspring: The “similarities in the inequalities” model. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0118586, 2015.

DAI, Y.; THAMOTHARAN, S.; GARG, M.; SHIN, B.C.; DEVASKAR, S.U. Superimposition of postnatal calorie restriction protects the aging male intrauterine

growth-restricted offspring from metabolic maladaptations. **Endocrinology**, v. 153, n. 9, p. 4216-4226, 2012.

DAVIES, A.A.; SMITH, G.D.; BEN-SHLOMO, Y.; LITCHFIELD, P. Low Birth Weight Is Associated With Higher Adult Total Cholesterol Concentration in Men. **Circulation**, v. 110, n. 10, p. 1258-1262, 2004.

DELAHAYE, F.; BRETON, C.; RISOLD, P.Y.; ENACHE, M.; DUTRIEZ-CASTELOOT, I.; LABORIE, C. et al. Maternal perinatal undernutrition drastically reduces postnatal leptin surge and affects the development of arcuate nucleus proopiomelanocortin neurons in neonatal male rat pups. **Endocrinology**, v. 149, n. 2, p. 470-475, 2008

DESAI, M.; CROWTHER, N.J.; OZANNE, S.E.; LUCAS, A.; HALES, C.N. Adult glucose and lipid-metabolism maybe programmed fetal life. **Biochemical Society Transactions**, London, v.23, p. 331-5, 1995.

DESAI, M.; GAYLE, D.; BABU, J.; ROSS, M.G. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 1, p. 91-96, 2005.

DESAI, M.; BABU, J.; ROSS, M.G. Programmed metabolic syndrome: prenatal undernutrition and postweaning overnutrition. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 293, n. 6, p. 2306-2314, 2007.

DESPRÉS, J.P.; LEMIEUX, I.; PRUD'HOMME, D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. **British Medical Journal**, v. 322, n. 7288, p. 716, 2001.

DYERBERG, J.; ESKESEN, D.C.; ANDERSEN, P.W.; ASTRUP, A.; BUEMANN, B.; CHRISTENSEN, J.H. et al. Effects of trans-and n-3 unsaturated fatty acids on cardiovascular risk markers in healthy males. An 8 weeks dietary intervention study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, n. 7, p. 1062-1070, 2003.

EBAL, E.; CAVALIE, H.; MICHAUX, O.; LAC, G. Effect of a moderate exercise on the regulatory hormones of food intake in rats. **Appetite**, v. 49, n. 2, p. 521-524, 2007.

ESTEGHAMATI, A.; KHALILZADEH, O.; ANVARI, M.; RASHIDI, A.; MOKHTARI, M.; NAKHJAVANI, M. Association of Serum Leptin Levels With Homeostasis Model Assessment–Estimated Insulin Resistance and Metabolic Syndrome: The Key Role of Central Obesity. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 7, n. 5, p. 447-452, 2009.

FALCAO-TEBAS, F.; BENTO-SANTOS, A.; FIDALGO, M. A.; DE ALMEIDA, M. B.; DOS SANTOS, J. A.; DE SOUZA, S. L. et al. Maternal low-protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats. **British Journal of Nutrition**, v. 107, n. 03, p. 372-377, 2012.

FERRO-CAVALCANTE, T.C.; LIMA DA SILVA, J.M.; MARCELINO DA SILVA, A. A.; MUNIZ, G.S.; LUZ NETO, L.M.; LOPES DE SOUZA, S. et al. Effects of a Westernized Diet on the Reflexes and Physical Maturation of Male Rat Offspring During the Perinatal Period. **Lipids**, v. 48, p. 1157-1168, 2013.

FERRO-CAVALCANTE, T.C.; SILVA, A.A.M.; LIRA, M.C.A.; ALMEIDA, L.C.A., MARQUES, A.P.J.; NASCIMENTO, E. Early exposure of dams to a westernized diet has long-term consequences on food intake and physiometabolic homeostasis of the rat offspring. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 65, n. 8, p. 989-993, 2014

FLORES, M.B.S.; FERNANDES, M.F.; ROPELLE, E.; FARIA, M.C.; UENO, M.; VELLOSO, L.A. et al. Exercise improves insulin and leptin sensitivity in hypothalamus of Wistar rats. **Diabetes**, v. 55, n. 9, p. 2554-2561, 2006

FLETCHER, B.; BERRA, K.; ADES, P.; BRAUN, L.T.; BURKE, L.E.; DURSTINE, J.L. Managing abnormal blood lipids. *Circulation*, v. 112, n. 20, p. 3184-3209, 2005.

FORSDAHL, A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease?. **British Journal of Preventive & Social Medicine**, v. 31, n. 2, p. 91-95, 1977

FOWDEN, A. L.; GIUSSANI, D. A.; FORHEAD, A. J. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. **Early human development**, v. 81, n. 9, p. 723-734, 2005.

FRANCO, L.D.P. **Dieta hiperlipídica e exercício físico: consequências sobre o metabolismo e a peroxidação lipídica - estudo em modelo animal**. Dissertação

(Mestrado). Universidade Estadual Paulista. Júlio de Mesquita Filho. Araraquara, 2007.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

FRIGGENS N.C.; HAY DE, O.J.D. Interactions between major nutrients in the diet and the lactational performance of rats. **Brasilian Journal. Nutrition**, v.69, n.69, p.59-71, 1993

FUJII, N.; HAYASHI, T.; HIRSHMAN, M. F.; SMITH, J. T.; HABINOWSKI, S. A.; KAIJSER, L.; MU, J.; LJUNGQVIST, O. et al. Exercise induces isoform-specific increase in 5'AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle. **Biochemical and biophysical research communications**, v.273, n.3, p.1150-1155, 2000.

GALDINO, R.S.; ALMEIDA, C.C.S.; LUCIANO, E.; MELLO, M.A.R. Protein malnutrition does not impair glucose metabolism adaptations to exercise-training. **Nutrition Research**, v. 20, n. 4, p. 527-535, 2000.

GARCIA, A.P.; PALOU, M.; PRIEGO, T. SANCHEZ, J.; PALOU, A.; & PICO, C. Moderate caloric restriction during gestation results in lower arcuate nucleus NPY- and  $\alpha$ MSH-neurons and impairs hypothalamic response to fed/fasting conditions in weaned rats. **Diabetes, obesity and metabolism**, v. 12, n. 5, p. 403-413, 2010.

GARG, A. Management of Dyslipidemia in IPPM Patients. **Diabetes Care**, v. 17, n. 3, p. 224-234, 1994.

GARG, M.; THAMOTHARAN, M.; OAK, S.A.; PAN, G.; MACLAREN, D.C.; LEE, P.W.; DEVASKAR, S.U. Early exercise regimen improves insulin sensitivity in the intrauterine growth-restricted adult female rat offspring. **American Journal Physiology Endocrinology Metabolism**, v 296, p. E272-281, 2009.

GARG, M.; THAMOTHARAN, M.; DAI, Y.; THAMOTHARAN, S.; SHIN, B.C.; STOUT, D.; DEVASKAR, S.U. Early postnatal caloric restriction protects adult male intrauterine growth-restricted offspring from obesity. **Diabetes**, v. 61, n. 6, p. 1391-1398, 2012.

GARLICK, P.J.; MILLWARD, D.J.; JAMES, W.P.T.; WATERLOW, J.C. The effect of protein deprivation and starvation on the rate of protein synthesis in tissues of the rat. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Nucleic Acids and Protein Synthesis**, v. 414, n. 1, p. 71-84, 1975.

GATFORD, K. L.; KAUR, G.; FALCÃO-TEBAS, F.; WADLEY, G. D.; WLODEK, M. E.; LAKER, R. C. et al. Exercise as an intervention to improve metabolic outcomes after intrauterine growth restriction. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, p. ajpendo. 00456.2013, 2014.

GIAMPIETRO, M.V. **Alterações metabólicas em ratos desnutridos em resposta ao treinamento de endurance**. 2007. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências)-Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007

GILL, J.M.R.; HARDMAN, A.E. Exercise and postprandial lipid metabolism: an update on potential mechanisms and interactions with high-carbohydrate diets (review). The **Journal of nutritional biochemistry**, v. 14, n. 3, p. 122-132, 2003.

GLEESON, M.; WARING, J.J. Influence of diet on the storage, mobilization and utilization of energy reserves in trained and untrained rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, v. 85, n. 3, p. 411-415, 1986.

GLUCKMAN, P.; HANSON, M. The Fetal Matrix: Evolution, Development and Disease. **Cambridge University Press**, 2004.

GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A.; SPENCER, H.G. Predictive adaptive responses and human evolution. **Trends in ecology & evolution**, v. 20, n. 10, p. 527-533, 2005.

GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A. "The developmental origins of health and disease." Early life origins of health and disease. **Springer US**, p. 1-7, 2006.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. Developmental plasticity and human disease: research directions. **Journal of internal medicine**, v. 261, n. 5, p. 461-471, 2007.

GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A.; BEEDLE, A. S. Feature Article Early Life Events and Their Consequences for Later Disease: A Life History and Evolutionary Perspective. **American Journal of Human Biology**, v. 19, p. 1-19, 2007.

GOODYEAR, L.J.; HIRSHMAN, M.F.; HORTON, E.S. Exercise-induced translocation of skeletal muscle glucose transporters. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 261, n. 6, p. E795-E799, 1991.

GRUNDY, S.M.; SMALL, L.D.L.; Atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. **Circulation**, v. 95, n. 1, p. 1-4, 1997.

GRUNDY, S.M.; BENJAMIN, I.J.; BURKE, G.L.; CHAIT, A.; ECKEL, R.H.; HOWARD, B.V. et al. Diabetes and cardiovascular disease. **Circulation**, v. 100, n. 10, p. 1134-1146, 1999.

HABBOU, A.; DELEMASURE, S.; GOIRAND, F.; GUILLAND, J.C.; CHABOD, F.; SEDIKI, M. et al. Postnatal overfeeding in rats leads to moderate overweight and to cardiometabolic and oxidative alterations in adulthood. **Biochimie**, v. 94, n. 1, p. 117-124, 2012.

HABBOU, A. Postnatal overfeeding in rodents by litter size reduction induces major short-and long-term pathophysiological consequences. **The Journal of nutrition**, v. 143, n. 5, p. 553-562, 2013.

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

HANON, D.L.; LORENZEN, J.A.; MORRIS, A.E.; AHRENS, R.A; WILSON JR, J.E. Effects of fat intake and exercise on serum cholesterol and body composition of rats. **American Journal of Physiology**, v. 213, p. 347-352, 1967.

HARAM, P.M.; KEMI, O.J.; LEE, S.J.; BENDHEIM, M.O.; AL-SHARE, Q.Y.; WALDUM, H. L. et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. **Cardiovascular research**, v. 81, n. 4, p. 723-732, 2008.

HAYASHI, T.; HIRSHMAN, M. F.; FUJII, N.; HABINOWSKI, S. A.; WITTERS, L. A.; GOODYEAR, L. J. Metabolic stress and altered glucose transport: activation of AMP-activated protein kinase as a unifying coupling mechanism. **Diabetes**, v.49, n.4, p.527-531, 2000.

HENDERSON, L.; GREGORY, J.; SWAN, G. The national diet and nutrition survey: Adults aged 19 to 64 years. **Vitamin and mineral intake and urinary analytes**, v. 3, 2003.

HERRERA, E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development—a review. **Placenta**, v. 23, p. S9-S19, 2002.

HERRERA, E.; RAMOS ÁLVAREZ, M.; PILAR, R. **Papel del tejido adiposo, sensibilidad insulínica e ingesta lipídica en la gestación y su implicación en el riesgo de padecer diabetes en la edad adulta**. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2008.

HILL, J.O.; MELBY, C.; JOHNSON, S. L. & PETERS, J. C. Physical activity and energy requirements. **The American journal of clinical nutrition**, v. 62, n. 5, p. 1059S-1066S, 1995.

HOFFMAN-GOETZ, L. Influence of physical activity and exercise on innate immunity. **Nutrition reviews**, v. 56, n. 1, 1998.

HUBER, K.; MILES, J.; NORMAN, A.M.; THOMPSON, N.M.; DAVISON, M.; BREIER, B.H. Prenatally induced changes in muscle structure and metabolic function facilitate exercise-induced obesity prevention. **Endocrinology**, v. 150, n. 9, p. 4135-4144, 2009.

IKENASIO-THORPE, B.A.; BREIER, B.H.; VICKERS, M.H.; FRASER, M. Prenatal influences on susceptibility to diet-induced obesity are mediated by altered neuroendocrine gene expression. **Journal of Endocrinology**, v. 193, n. 1, p. 31-37, 2007

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Disponível em: < [http://www.ibge.gov.br/home/xml/pof\\_2008\\_2009.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/xml/pof_2008_2009.shtm) > Acesso em: 02 janeiro de 2017.

KAWANISHI, N.; YANO, H.; MIZOKAMI, T.; TAKAHASHI, M.; OYANAGI, E., & SUZUKI, K. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. **Brain, behavior, and immunity**, v. 26, n. 6, p. 931-941, 2012.

KING, J.C.; WEININGER, J. Embarazo y lactancia. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud. p.362-368. (**OPAS – Publicación Científica, 532**), 1991.

LAKER, R.C.; GALLO, L.A., WLODEK, M.E., SIEBEL, A.L., WADLEY, G.D., & MCCONELL, G.K. Short-term exercise training early in life restores deficits in pancreatic  $\beta$ -cell mass associated with growth restriction in adult male rats. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 301, n. 5, p. E931-E940, 2011.

LAKER R.C; WLODEK, M.E.; WADLEY, G.D.; GALLO, L.A.; MEIKLE, P.J.; MCCONELL, G.K. Exercise early in life in rats born small does not normalize reductions in skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  in adulthood. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, p. ajpendo. 00583.2011, 2012.

LATORRACA, M.Q.; REIS, M.A.B.; CARNEIRO, E.M.; MELLO, M.A.R.; VELLOSO, L.A.; SAAD, M.J.A.; BOSCHERO, A.C. Protein deficiency and nutritional recovery modulate insulin secretion and the early steps of insulin action in rats. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v.128, n.10, p.1643-9, 1998.

LATORRACA, M.Q.; CARNEIRO, E.M.; MELLO, M.A.R.; BOSCHERO, A.C. Reduced insulin secretion in response to nutrients in islets from malnourished young rats is associated with a diminished calcium uptake. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v.10, p.37-43, 1999.

LEANDRO, C.G.; MARTINS DE LIMA, T.; FOLADOR, A.; ALBA-LOREIRO, T.; DO NASCIMENTO, E., MANHAES DE CASTRO, R. et al. Physical training attenuates the stress-induced changes in rat T-lymphocyte function. **Neuroimmunomodulation**, v. 13, n. 2, p. 105-113, 2006.

LEANDRO, C.G.; MANHAES DE CASTRO, R.; NASCIMENTO, E.; PITHON-CURI, T.C.; CURI, R. Mecanismos adaptativos do sistema imunológico em resposta ao treinamento físico. **Revista Brasileira Medicina Esporte**. v.13, n.5, p.343-348, 2007.



LEUNISSEN, R.W.; KERKHOF, G.F.; STIJNEN, T.; HOKKEN-KOELEGA, A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. **Jama**, v. 301, n. 21, p. 2234-2242, 2009.

LEVIN, B.E.; DUNN-MEYNELL, A.A. Reduced central leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 283, n. 4, p. R941-R948, 2002.

LIAO, L.; ZHENG, R.; WANG, C.; GAO, J.; YING, Y.; NING, Q.; LUO, X. The influence of down-regulation of suppressor of cellular signaling proteins by RNAi on glucose transport of intrauterine growth retardation rats. **Pediatric research**, v. 69, n. 6, p. 497-503, 2011

LOPES DE SOUZA, S.; OROZCO-SOLIS, R.; MANHÃES, C.R., et al. Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake. **The European journal of neuroscience**. v. 27, n. 6, p: 1400-1408, 2008.

LUCAS, A. Programming by early nutrition in man. **Ciba Found Symp.** v. 156, p.38-50, 1991.

LUCAS, A. Programming not metabolic imprinting. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 2, p. 602, February 2000.

LUSTIG, R.H.; SEN, S.; SOBERMAN, J.E.; VELASQUEZ-MIEYER, P.A. Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction. **International journal of obesity**, v. 28, n. 10, p. 1344-1348, 2004.

LYONS, T.J. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. **The American journal of cardiology**, v. 71, n. 6, p. B26-B31, 1993.

MALO, E.; SAUKKO, M.; SANTANIEMI, M.; HIETANIEMI, M.; LAMMENTAUSTA, E.; SEQUEIROS, R.B., et al. Plasma lipid levels and body weight altered by intrauterine growth restriction and postnatal fructose diet in adult rats. **Pediatric research**, v. 73, n. 2, p. 155-162, 2013.

MAGALHÃES, C.P. **Programação nutricional: estudo da preferência alimentar e da participação dos receptores serotoninérgicos centrais do tipo 5-HT1B/D no**

**controle da saciedade em ratos.** Tese (Doutorado em Nutrição). Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Nutrição, 2010

MATVEYENKO, A.V.; SINGH, I.; SHIN, B.C.; GEORGIA, S.; DEVASKAR, S.U. Differential effects of prenatal and postnatal nutritional environment on  $\beta$ -cell mass development and turnover in male and female rats. **Endocrinology**. n.151, p. 5647-5656, 2010.

MAYER, E.J.; NEWMAN, B.; QUESENBERRY, C.P.; FRIEDMAN, G.D.; SELBY, J.V. Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. **Circulation**, v. 88, n. 5, p. 2190-2197, 1993.

MCGEE, S.L.; HOWLETT, K.F.; STARKIE, R.L.; CAMERON-SMITH, D.; KEMP, M.; HARGREAVES, B.E. Exercise increases nuclear AMPK  $\alpha$ 2 in human skeletal muscle. **Diabetes**, v.52, n.4, p.926-928, 2003.

MESSERSCHMIDT, A.; FUIKO, R.; PREYER, D.; BRUGGER, P.C.; BOLTSHAUSER, E.; ZODER, G., et al. Disrupted cerebellar development in preterm infants is associated with impaired neurodevelopmental outcome. **European journal of pediatrics**, v. 167, n. 10, p. 1141-1147, 2008.

MORETTO, V.L.; BALLEEN, M.O.; GONÇALVES, T.S.S.; KAWASHITA, N.H.; STOPPIGLIA, L.F.; VELOSO, R.V., et al. Low-Protein Diet during Lactation and Maternal Metabolism in Rats. **ISRN obstetrics and gynecology**, v. 2011, 2010.

MUNIZ, S.G.; DA SILVA, A.M.; CAVALCANTE, T.C., et al. Early physical activity minimizes the adverse effects of a low-energy diet on growth and development parameters. **Nutritional neuroscience**, v. 16, n. 3, p. 113-124, 2013.

MUSI, N.; FUJII, N.; HIRSHMAN, M.F.; EKBERG, I.; FROBERG, O.; LJUNGQVIST, S.; THORELL, A.; GOODYEAR, L.J. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. **Diabetes**, v.50, n.5, p.921-927, 2001.

NEVES, F.A.; CORTEZ, E.; BERNARDO, A.F.; MATTOS, A.B.; VIEIRA, A.K.; MALAFAIA, T.D.O., et al. Heart energy metabolism impairment in Western-diet induced obese mice. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 25, n. 1, p. 50-57, 2014.

NÜSKEN, K.D.; DÖTSCH, J.; RAUH, M.; RASCHER, W.; SCHNEIDER, H. Uteroplacental insufficiency after bilateral uterine artery ligation in the rat: impact on postnatal glucose and lipid metabolism and evidence for metabolic programming of the offspring by sham operation. **Endocrinology**, v. 149, n. 3, p. 1056-1063, 2008

OAK, S.A.; TRAN, C.; PAN, G.; THAMOTHARAN, M.; DEVASKAR, S.U. Perturbed skeletal muscle insulin signaling in the adult female intrauterine growth-restricted rat. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 290, n. 6, p. E1321-E1330, 2006

OLDFORS, A.; SOURANDER, P. Effects of training on skeletal muscle in protein-deprived rats. **Journal of the neurological sciences**, v. 69, n. 1, p. 1-8, 1985.

OLIVEIRA, H.C.F.; DE FARIA, E.C. Cholesteryl ester transfer protein: the controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles. **IUBMB Life**, v. 63, n. 4, p. 248-257, 2011.

OLIVEIRA, E.C.D. **Avaliação bioquímica nutricional de animais treinados submetidos à desnutrição e recuperação nutricional**. Dissertação (Mestrado)-Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2007.

ORGANIZATION WORLD HEALTH. **The World Health Report: reducing risks, promoting healthy life**. Geneva, 2002.

OROZCO-SÓLIS, R.; DE SOUZA, S.L.; MATOS, R.J.B.; GRIT, I.; LE BLOCH, J.; NGUYEN, P., et al. Perinatal undernutrition-induced obesity is independent of the developmental programming of feeding. **Physiology & Behavior**, v. 96, n. 3, p. 481-492, 2009

OZANNE, S.E.; MARTENSZ, N.D.; PETRY, C.J., et al. Maternal low protein diet in rats programmes fatty acid desaturase activities in the offspring. **Diabetologia**, v. 41, n. 11, p. 1337-1342, 1998.

OZANNE, S.E.; JENSEN, C.B.; TINGEY, K.J.; MARTIN-GRONERT, M.S.; GRUNNET, L.; BRONS, C. Decreased protein levels of key insulin signalling

molecules in adipose tissue from young men with a low birthweight–potential link to increased risk of diabetes?. **Diabetologia**, v. 49, n. 12, p. 2993-2999, 2006.

PALOU, M.; PRIEGO, T.; SÁNCHEZ, J.; PALOU, A.; PICÓ, C. Sexual dimorphism in the lasting effects of moderate caloric restriction during gestation on energy homeostasis in rats is related with fetal programming of insulin and leptin resistance. **Nutrition & metabolism**, v. 7, n. 1, p. 69, 2010.

PASSOS, M.C.F.; RAMOS, C.F.; MOURA, E.G. Short and long term effects of malnutrition in rats during lactation on the body weight of offspring. **Nutrition Research**, v. 20, n. 11, p. 1603-1612, 2000.

PELLIZZON, M.; BUISSON, A.; ORDIZ, F.; ANA, L.S.; JEN, K.L.C. Effects of Dietary Fatty Acids and Exercise on Body-Weight Regulation and Metabolism in Rats. **Obesity**, v. 10, n. 9, p. 947-955, 2002.

POLLOCK, M.L.; FRANKLIN, B.A.; BALADY, G.J.; CHAITMAN, B.L.; FLEG, J.L.; FLETCHER, B. et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. **Circulation**, v.101, p.828-833, 2000

POPKIN, B.M.; LINDA, S.A.; SHU WEN, N.G. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutrition reviews**, v. 70, n. 1, p. 3-21, 2012.

PINE , A.P.; JESSOP, N.S.; OLDHAM, J.D. Maternal protein reserves and their influence on lactational performance in rats. 3. The effects of dietary protein restriction and stage of lactation on milk composition. **Brasilian Journal Nutrition** v.72, n.6, p. 815-30, 1994.

PYNE, D.B.; GLEESON, M.; MCDONALD, W.A.;CLANCY, R.L.;PERRY JR, C.;FRICKER, P.A. Training strategies to maintain immunocompetence in athletes. **International Journal of Sports Medicine**, v. 21, n. Sup. 1, p. 51-60, 2000.

RAVELLI, G.P.; STEIN, Z.A. & SUSSER, M.W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. **New England Journal of Medicine**, v. 295, n. 7, p. 349-353, 1976.

RAVELLI, A.C.; VAN DER MEULEN, J.H.; MICHELS, R.P.J., et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. **The Lancet**, v. 351, n. 9097, p. 173-177, 1998.

RASMUSSEN, K.M. Effects of under-and overnutrition on lactation in laboratory rats. **The Journal of nutrition**, v. 128, n. 2, p. 390S-393S, 1998.

ROMIJN, J.A.; COYLE, E.F.; SIDOSSIS, L. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. **American Journal Physiology**, .v. 265, n.3, p. 380-391, 1993.

ROMIJN, J.A.; COYLE, E.F.; SIDOSSIS, L.S.; ROSENBLATT, J.; WOLFE, R.R. Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. **Journal of Applied Physiology**, v. 88, n. 5, p. 1707-1714, 2000.

SALIM, S.; SARRAJ, N.; TANEJA, M.; SAHA, K.; TEJADA-SIMON, M.V.;CHUGH, G. Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. **Behavioural brain research**, v. 208, n. 2, p. 545-552, 2010.

SEIDEL, D. Lipoproteins in liver disease. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 25, n. 9, p. 541-552, 1987.

SIEBEL, AL; MIBUS, A.; DE BLASIO, M.J.; WESTCOTT, K.T.; MORRIS, M.J.; PRIOR, L., et al. Improved lactational nutrition and postnatal growth ameliorates impairment of glucose tolerance by uteroplacental insufficiency in male rat offspring. **Endocrinology**, v. 149, n. 6, p. 3067-3076, 2008.

SILVA, P.; STEVANATO, E.; MOREIRA, V.M.; PORTO, M.; MELLO, M.A.R. Efeitos da desnutrição intra-uterina e da recuperação nutricional sobre respostas metabólicas ao exercício crônico em ratos jovens. **Motriz**, v. 5, n. 2, 1999.

SILVEIRA, L.R.; DENADAI, B.S. Efeito modulatório de diferentes intensidades de esforço sobre a via glicolítica durante o exercício contínuo e intermitente. **Revista Paulista Educação Física** v.16, p. 186-197, 2002

SIMMONS, R.A.; TEMPLETON, L.J.; GERTZ, S.J. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. **Diabetes**, v. 50, n. 10, p. 2279-2286, 2001

SOARES, J.K.B.; BION, F.M.; NASCIMENTO, E.; MEDEIROS, M.C.; PESSOA, D.C.N.; QUEIROZ, P.M.A. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 19, n. 3, p. 58-68, 2011

SODRÉ, F.L.; COSTA, J.C.B.; LIMA, J.C.C. Evaluation of renal function and damage: a laboratorial challenge. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

SOUZA R.A.; YOKOO, E.M.; SICHIERI, R.; PEREIRA, R.A. Consumo de energia e macronutrientes no Brasil: resultados do primeiro levantamento dietético individual nacional. **Saúde Pública Nutr.** v.18, n.17, 2015

TAULER, P.; AGUILÓ, A.; GIMENO, I.; GUIX, P.; TUR, J.A.; PONS, A. Different effects of exercise tests on the oxidant enzyme activities in lymphocytes and neutrophils. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.15, p.479-484, 2004.

THAMOTHARAN, M.; SHIN, B.C.; SUDDIRIKKU, D.T.; THAMOTHARAN, S.; GARG, M.; DEVASKAR, S.U. GLUT4 expression and subcellular localization in the intrauterine growth-restricted adult rat female offspring. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 288, n. 5, p. E935-E947, 2005

TORUN, B.; VITERI, F. E. Influence of exercise on linear growth. **European journal of clinical nutrition**, v. 48, n. 1, p. 186-189, 1994.

VICKERS, M.H.; BREIER, B.H.; CUTFIELD, W.S.; HOFFMAN, P.L.; GLUCKMAN, P.D. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 279, n. 1, p. E83-E87, 2000.

VICKERS, M.; BREIER, B.H.; MCCARTHY, D.; GLUCKMAN, P. Sedentary behaviour during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 285, n. 1, p. R271-R273, 2003

VIEIRA, A.K.G.; SOARES, V.M.; BERNARDO, A.F.; NEVES, F.A.; MATTOS, A.B.M.; GUEDES, R.M. Overnourishment during lactation induces metabolic and haemodynamic heart impairment during adulthood. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 11, p. 1062-1069, 2015.

VOLTARELLI, F.A.; MELLO, M.A.R.; GOBATTO, C.A. Limiar anaeróbio determinado pelo teste do lactato mínimo em ratos: efeito dos estoques de glicogênio muscular e treinamento físico. **Revista Portuguesa de Ciências de Desporto**, v.4, p.16- 25, 2004

VUGUIN, P.; RAAB, E.; LIU, B.; BARZILAI, N.; SIMMONS, R. Hepatic insulin resistance precedes the development of diabetes in a model of intrauterine growth retardation. **Diabetes**, v. 53, n. 10, p. 2617-2622, 2004

WADE, J.M.; JUNEJA, P.; MACKAY, A.W.; GRAHAM, J.; HAVEL, P.J.; TECOTT, L.H.; GOULDING, E.H. Synergistic impairment of glucose homeostasis in ob/ob mice lacking functional serotonin 2C receptors. **Endocrinology, Baltimore**, v. 149,n. 3, p. 955-961, Mar. 2008.

WAHRLICH, V.; ANJOS, L.A. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. **Caderno Saúde Pública**, v.17, n.4, p.801-817, 2001.

WELLS, J.C. Flaws in the theory of predictive adaptive responses. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 18, n. 9, p. 331-337, 2007.

WELLS, J.C. 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, 2011.

WEST-EBERHARD, M.J. Evolution in the light of developmental and cell biology, and vice versa. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 15, p. 8417-8419, 1998.

WILLIAMS, G.; HARROLD, J.A.; CUTLER, D.J. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 59, n. 03, p. 385-396, 2000.

WINICK, M. Early malnutrition: brain structure and function. **Preventive Medicine**, v. 6, n. 2, p. 358-360, 1977.

WURTMAN, J.J.; MILLER, S.A. Effect of litter size on weight gain in rats. **The Journal of Nutrition**, v. 106, n. 5, p. 697-701, 1976

YU, H. H.; GINSBURG, G. S.; O'TOOLE, M. L.; OTVOS, J. D.; DOUGLAS, P. S. & RIFAI, N. Acute changes in serum lipids and lipoprotein subclasses in triathletes as assessed by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 19, n. 8, p. 1945-1949, 1999.

ZAMBRANO, E.; BAUTISTA, C.J.; DEAS, M.; MARTÍNEZ-SAMAYOA, P.M.; GONZÁLEZ-ZAMORANO, M.; LEDESMA, H., et al. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex-and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. **The Journal of physiology**, v. 571, n. 1, p. 221-230, 2006.