



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA**

ANA PAULA DA FONSÊCA ARCOVERDE CABRAL DE MELLO

**EFEITOS AGUDOS DA DIETA HIPERLIPÍDICA SOBRE VARIÁVEIS
MURINOMÉTRICAS, BIOQUÍMICAS E RESPIRATÓRIAS DE RATOS
SUBMETIDOS À DESNUTRIÇÃO PROTEICA PERINATAL**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
CURSO DE BACHARELADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA
NÚCLEO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E CIÊNCIAS DO ESPORTE

**EFEITOS AGUDOS DA DIETA HIPERLIPÍDICA SOBRE VARIÁVEIS
MURINOMÉTRICAS, BIOQUÍMICAS E RESPIRATÓRIAS DE RATOS QUE
SOFERAM DESNUTRIÇÃO PROTEICA PERINATAL**

TCC apresentado ao Curso de Bacharelado em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Orientador: Dr. João Henrique da Costa Silva
Coorientadora: Msc. Viviane de Oliveira
Nogueira Souza

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2018

Catálogo na fonte
Sistema de Bibliotecas da UFPE - Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Jaciane Freire Santana, CRB4-2018

M524e Mello, Ana Paula da Fonseca Arcoverde Cabral de.
Efeitos agudos da dieta hiperlipídica sobre variáveis murinométricas, metabólicas e respiratórias de ratos que sofreram desnutrição proteica perinatal/ Ana Paula da Fonseca Arcoverde Cabral de Mello. - Vitória de Santo Antão, 2018.

61 folhas; il.: tab.

Orientador: João Henrique da Costa Silva.

Coorientadora: Viviane de Oliveira Nogueira Souza

TCC (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Educação Física, 2018.

1. Desnutrição - ratos. 2. Dieta hiperlipídica. 3. Transição nutricional. 4. Metabolismo. I. Silva, João Henrique da Costa (Orientador). II. Souza, Viviane de Oliveira Nogueira (Coorientadora). III. Título.

613.2 CDD (23.ed.)

BIBCAV/UFPE-146/2018

ANA PAULA DA FONSÊCA ARCOVERDE CABRAL DE MELLO

**EFEITOS AGUDOS DA DIETA HIPERLIPÍDICA SOBRE VARIÁVEIS
MURINOMÉTRICAS, METABÓLICAS E RESPIRATÓRIAS DE RATOS QUE
SOFERAM DESNUTRIÇÃO PROTEICA PERINATAL**

TCC apresentado ao Curso de Bacharelado em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Orientador: Dr. João Henrique da Costa Silva
Co orientadora: Msc. Viviane de Oliveira Nogueira Souza

Aprovado em: 30/11/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Dra. Karla Patrícia de Souza Barbosa Teixeira (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

*Aos meus filhos, João e Mari, por dividirem a
existência comigo, me fortalecerem para
continuar caminhando e por, pacientemente,
apoiarem minha luta e escolhas de vida, sem
duvidar do amor que lhes tenho.*

AGRADECIMENTOS

À minha mãe por, a seu modo, contribuir para que eu aprenda e construa mais.

A Daniel, pela confiança, pelo pai amoroso e por ser terreno forte para a família, nesse processo tão difícil.

Aos meus amigos e colegas de curso, laboratório e de vida, em especial a Gabi Cavalcanti, Pedro Gilberto, Palloma Dornellas, Gabriel Soares, Leo Galindo e Débora Freitas, e ao meu “super” Fábio Santana, pela tolerância, compreensão e ensinamentos, em vários sentidos.

À colega Laura Mata pelas conversas sobre ciência, pelas contribuições críticas ao trabalho e por auxiliar na construção do meu conhecimento sobre a nutrição experimental, e à Viviane Nogueira pela co orientação deste trabalho.

A todos os funcionários efetivos e terceirizados do CAV e UFPE, que mantêm as estruturas em funcionamento para que possamos usufruir desses espaços e serviços.

Às professoras Carol Leandro, Hercília Melo, e aos professores Cândido Ferraz, Diogo Vasconcelos, Adriano Bento, Yves Tourneur e Adriano Eduardo pelas longas conversas que tanto me ensinaram sobre vida, ética, convivência, política e ciência: bases para a sociedade em que acredito e pela qual luto.

Às professoras Rosana Ximenes, Raquel Aragão, Karla Patrícia e Kelli Ferraz, pelo ouvir atento e auxílio dedicado às diversas problemáticas da vida e da academia.

Ao professor e orientador João Henrique: gratidão imensa por me impulsionar para degraus mais altos, apontar caminhos e confiar em mim, mais do que eu mesma.

A William Leite, Rodolfo Araújo e Débora Oliveira, irmãos de alma que o universo me deu, para me ajudar a trilhar a estrada, fazendo a vida mais leve: daqui para o mundo.

Aos queridos mestres Fabian Queiroz, Antônio Santos e Ana Lisa Gomes, que de maneira pessoal, me estenderam as mãos para além da universidade e foram solo forte que me possibilitou continuar a caminhar.

A todos os professores que tive e tenho tido na vida e na academia, que de várias maneiras, promoveram marcas profundas em minha história, ensinando-me, pelo exemplo, o que desejo e o que não desejo ser.

A UFPE em todos os seus agentes de assistência estudantil: sem a luta de vocês, esse momento não seria possível.

A Luiz Inácio Lula da Silva e à Dilma Vana Roussef, pelas inúmeras políticas públicas a favor dos direitos humanos, por mudarem a paisagem do meu Nordeste e devolverem a nossa força e a nossa fé em dias melhores: vocês construíram as bases dessa vitória.

À ecologia universal por ter me possibilitado estar aqui, neste momento, e ter percorrido todos os caminhos que percorri, e a cada pessoa com quem cruzei na existência, em especial à todas as pessoas a quem ensinei e com quem aprendi e que, de alguma maneira, me ajudaram (e continuam ajudando) a construir a pessoa que sou e a pessoa que desejo me tornar.

“Vi ontem um bicho
Na imundície do pátio
Catando comida entre os detritos.

Quando achava alguma coisa,
Não examinava nem cheirava:
Engolia com voracidade.

O bicho não era um cão,
Não era um gato,
Não era um rato.

O bicho, meu Deus, era um homem.”

(O Bicho, Manuel Bandeira, 1947).

RESUMO

Carências nutricionais no período perinatal têm sido consideradas como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas na vida adulta, entretanto, as repercussões do consumo de dietas hiperlipídicas nestes indivíduos ainda não estão claras. Nosso objetivo foi avaliar as repercussões do consumo de dietas hiperlipídicas sobre o crescimento somático e os parâmetros bioquímicos e respiratórios de ratos submetidos à desnutrição proteica perinatal. Utilizamos ratos Wistar cujas mães receberam dieta hipoproteica (LP-8% de proteína) ou normoproteica (NP, 17% de proteína) durante gestação e lactação e, após o desmame (21d), os ratos foram alimentados com dieta normolipídica (NL-14% de lipídios) ou hiperlipídica (HL-30% de lipídios), obtendo quatro grupos: NPNL (n=12), NPHL (n=10), LPNL (n=14) e LPHL (n=12). Foi avaliado o peso corporal, ganho ponderal, consumo e a eficiência alimentar (CEA) e calórica (CEC), o comprimento corporal e caudal, a circunferência abdominal, e os parâmetros bioquímicos de proteínas totais, albuminas, glicose, colesterol e triglicerídeos, além da frequência respiratória (FR), ventilação pulmonar (VE) e volume corrente (VT). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso Animal (CEUA-UFPE), sob nº 23076.044287.2015/96. Os dados foram expressos em média \pm e.p.m., testados para homogeneidade e comparados por Teste t-Student não pareado e ANOVA one way ou Kruskal Wallis, para $p < 0,05$. Aos 30 dias de vida, os grupos oriundos de mães desnutridas, LPNL e LPHL, mantiveram peso corporal inferior, porém, o ganho ponderal dos 21 aos 30d de ambos foi superior aos demais. O consumo alimentar do grupo LPNL foi maior que os demais grupos, contudo LPHL apresentou coeficiente de eficiência alimentar e calórica superior aos demais grupos e esse grupo, embora tenha se mantido inferior a NPNL e NPHL, teve aumento do tamanho corporal em comparação com seu controle desnutrido, LPNL. A circunferência abdominal do grupo LPHL recuperou os valores com relação ao controle, enquanto LPNL permaneceu inferior. O comprimento caudal dos grupos que sofreram desnutrição permaneceu inferior quando comparados aos grupos normonutridos. Entre os parâmetros bioquímicos avaliados, o grupo LPHL apresentou redução no conteúdo de albuminas, quando comparado a NPNL e NPHL, glicose; os triglicerídeos foram reduzidos apenas quando comparados a LPNL, enquanto o colesterol apresentou-se elevado, também na comparação com LPNL. A dieta HL promoveu redução do VLDL em NPHL e LPHL, quando comparados a LPNL (Proteínas totais não foram diferentes entre os grupos. A transição nutricional para dieta hiperlipídica não afetou nenhum dos parâmetros ventilatórios, porém, a desnutrição aumentou o VT do grupo LPNL na comparação com NPNL. Diante de nossos resultados, concluímos que o modelo nutricional utilizado em nosso estudo não foi capaz de promover alterações respiratórias ou murinométricas significativas, mantendo o déficit de peso e de tamanho corporal dos animais desnutridos. Contudo, houve acentuação do ganho ponderal e do crescimento somático, mesmo sem aumento do consumo alimentar, evidenciando um “*catch up*” induzido pela dieta HL. Os parâmetros bioquímicos foram alterados, mas apenas o colesterol apresentou resposta deletéria, com elevação dos níveis séricos, ao passo que os demais parâmetros lipídicos e glicídicos apresentaram-se normalizados ou reduzidos.

Palavras-chave: Desnutrição. Dieta hiperlipídica. Transição nutricional. Metabolismo.

ABSTRACT

Nutritional deficiencies in the perinatal period have been considered as risk factors for the development of cardiometabolic diseases in adult life, however, the repercussions of the consumption of hyperlipidic diets in these individuals are not yet clear. Our objective was to evaluate the repercussions of the consumption of hyperlipidic diets on somatic growth and the biochemical and respiratory parameters of rats submitted to perinatal protein malnutrition. We used Wistar rats whose mothers received a hypoprotein diet (LP-8% protein) or normoprotein (NP, 17% protein) during gestation and lactation and, after weaning (21d), the rats were fed a normolipid diet (n = 12), NPHL (n = 10), LPNL (n = 14) and LPHL (n = 12). Body weight, weight gain, consumption and dietary (CEA) and caloric efficiency (ECC), body and caudal length, abdominal circumference, and biochemical parameters of total proteins, albumins, glucose, cholesterol and triglycerides were evaluated. respiratory rate (RR), pulmonary ventilation (LV) and tidal volume (VT). The project was approved by the Committee on Ethics in Animal Use (CEUA-UFPE) under N° 23076.044287.2015/96. Data were expressed as mean \pm SEM, tested for homogeneity and compared by unpaired Student t-Test and one-way ANOVA or Kruskal Wallis, for $p < 0.05$. At 30 days of age, the groups of malnourished mothers, LPNL and LPHL maintained lower body weight, but the weight gain from 21 to 30 d of both was higher than the others. The dietary intake of the LPNL group was higher than the other groups, however LPHL presented a higher food and caloric efficiency coefficient than the other groups. The LPHL group, although it remained lower than NPNL and NPHL, had an increase in body size compared to its malnourished control, LPNL. The abdominal circumference of the LPHL group recovered in relation to the control, while LPNL remained lower. The caudal length of LPNL and LPHL remained lower when compared to NPNL and NPHL. Among the biochemical parameters evaluated, the LPHL group presented a reduction in the albumins content when compared to NPNL and NPHL, glucose; the triglycerides were reduced only when compared to LPNL, while cholesterol was high, also in comparison with LPNL. The HL diet promoted reduction of VLDL in NPHL and LPHL, when compared to LPNL (Total protein was not different between groups. The nutritional transition to hyperlipidic diet did not affect any of the ventilatory parameters; however, malnutrition increased the TL of the LPNL group in Compared with NPNL, we concluded that the nutritional model used in our study was not able to promote significant respiratory or cardiac changes, maintaining the weight deficit and body size of the animals malnourished. of the somatic growth, even without an increase in food consumption, evidencing a catch-up induced by the HL diet. Biochemical parameters were altered, but only cholesterol presented a deleterious response, with elevated serum levels, while the other lipid parameters glycerides were normalized or reduced.

Keywords: Undernutrition. High-fat diet. Nutritional Transition. Metabolism.

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 - Acompanhamento do peso corporal e do ganho ponderal | 35 |
| Gráfico 2 - Acompanhamento do crescimento somático | 38 |
| Gráfico 3 - Acompanhamento da eficiência alimentar e calórica | 40 |
| Gráfico 4 - Acompanhamento dos parâmetros ventilatórios | 43 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Desenho experimental do estudo | 31 |
| Figura 2 - Fluxograma dos experimentos e coletas | 33 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Composição quanto aos ingredientes utilizados na formulação das dietas experimentais... | 29 |
| Tabela 2 - Composição centesimal de nutrientes das dietas experimentais formuladas | 29 |
| Tabela 3 - Composição percentual de ácidos graxos quanto à presença de dupla ligação na cadeia carbônica nas dietas experimentais pós-desmame formuladas | 30 |
| Tabela 4 – Acompanhamento do consumo alimentar | 39 |
| Tabela 5 – Acompanhamento dos parâmetros bioquímicos..... | 41 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 16 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 18 |
| 2.1 Nutrição, plasticidade fenotípica e as origens da saúde e da doença..... | 18 |
| 2.2 Desnutrição e desnutrição proteica..... | 20 |
| 2.3 Transição epidemiológica e nutricional..... | 21 |
| 2.4 Dupla carga nutricional: desnutrição perinatal e hipernutrição calórico-lipídica em modelos experimentais..... | 23 |
| 3 OBJETIVOS..... | 27 |
| 3.1 Objetivo geral..... | 27 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 27 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS..... | 28 |
| 4.1 Questões éticas..... | 28 |
| 4.2 Animais..... | 28 |
| 4.3 Manipulação nutricional..... | 28 |
| 4.3.1 <i>Dietas</i> | 28 |
| 4.3.2 <i>Indução da desnutrição</i> | 30 |
| 4.3.3 <i>Indução da transição nutricional</i> | 30 |
| 4.4 Desenho experimental..... | 31 |
| 4.5 Avaliação do ganho ponderal, crescimento somático, consumo e eficiência alimentar..... | 32 |
| 4.6 Análises bioquímicas..... | 32 |
| 4.7 Parâmetros ventilatórios..... | 33 |
| 4.8 Fluxograma experimental..... | 33 |
| 4.9 Análise dos dados..... | 33 |
| 5 RESULTADOS..... | 35 |
| 5.1 Peso corporal e ganho ponderal..... | 35 |
| 5.2 Crescimento somático..... | 36 |
| 5.3 Consumo alimentar..... | 39 |
| 5.4 Eficiência alimentar..... | 40 |
| 5.5 Parâmetros bioquímicos..... | 41 |
| 5.6 Parâmetros ventilatórios..... | 42 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 45 |
| 7 CONCLUSÃO..... | 51 |

| | |
|-------------------|----|
| REFERÊNCIAS | 52 |
| ANEXO | 61 |

1 INTRODUÇÃO

Com o advento da transição nutricional, vivenciada em todo o ocidente a partir da segunda metade do século XX, o adoecimento e morte da população apresentam causas bem diferentes do modelo prevalente na primeira metade deste século, onde havia maior ocorrência de doenças infecciosas e parasitárias (OMRAN, 2005). Ao longo dos anos, esse quadro epidemiológico tem sofrido intensa modificação e, atualmente, está marcado pela grande prevalência de doenças crônicas degenerativas que se devem, ao menos em parte, ao fenômeno da transição nutricional (BATISTA FILHO; BATISTA, 2010).

Paralelo ao declínio da desnutrição endêmica, a obesidade e doenças crônicas relacionadas à hipernutrição e ao sedentarismo têm se elevado significativamente (SOUSA; OLINDA; PEDRAZA, 2016). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, os índices são alarmantes: de 1975 a 2016, a obesidade triplicou, e somos 1.9 bilhões de adultos acima do peso, dentre estes, 650 milhões de obesos. Entre crianças e adolescentes, a obesidade e o sobrepeso já atingem 340 milhões de indivíduos (WHO, 2017). Estima-se que 48% da população mundial apresenta-se acima da faixa de peso saudável, enquanto que, dicotomicamente, 462 milhões de pessoas encontram-se abaixo do peso adequado. Os efeitos dessa transição nutricional e do comportamento, nos diversos grupos humanos, se traduzem na chamada “dupla carga da má nutrição” (OMRAM, 1971; MARCHI-ALVES *et al.*, 2010).

A dieta está amplamente relacionada a alterações morfológicas, metabólicas e fisiológicas, para as quais têm-se buscado origens em processos disfuncionais (GLUCKMAN; HANSON, 2007). Carências ou excessos nutricionais, modificações no ambiente perinatal (durante gestação e lactação), e nos demais estágios críticos do desenvolvimento, têm sido considerados como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta, como as doenças cardiovasculares (ALVES; COSTA-SILVA, 2017), que são a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, atualmente (WHO, 2017).

Sensíveis aos hábitos alimentares, condições nutricionais e fatores ambientais, as doenças cardiovasculares apresentam condição clínica multifatorial e têm como fator crítico a hipertensão arterial sistêmica (COSTA-SILVA *et al.*, 2015). Estudos experimentais têm demonstrado a influência da desnutrição proteica em períodos considerados críticos para desenvolvimento de sistemas vitais de regulação de ordem metabólica, neural e morfológica, que podem culminar em distúrbios hemodinâmicos, sinalizados por alterações precoces em

parâmetros ventilatórios (MEGURO *et al.*, 1989; SIMMS *et al.*, 2009; ALVES *et al.*, 2014; BARROS *et al.*, 2015).

A teoria das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD), a programação metabólica e, mais recentemente, a plasticidade fenotípica têm sido amplamente utilizadas para caracterizar uma série de heranças não genéticas surgidas a partir de fenótipos gerados em resposta a alterações ambientais (GLUCKMAN; HANSON, 2007). Essas adaptações durante o desenvolvimento, teriam o objetivo de garantir a sobrevivência do indivíduo em ambientes hostis, vislumbrados pelo organismo a partir de alterações durante os estágios iniciais da vida e que podem culminar em adoecimento (GLUCKMAN; HANSON, 2007).

A desnutrição é caracterizada por um consumo de calorias, macro ou micronutrientes insuficientes para a manutenção da homeostase corporal (MONTEIRO, 2005) e está relacionada com uma série de repercussões patológicas na vida adulta (METGES, 2009). As dietas hiperlipídicas por sua vez, são consideradas aquelas que possuem entre 30 a 60% do componente calórico total constituído de lipídios (KAKIMOTO; KOWALTOWSKI, 2016), porém, a proporção de ácidos graxos e sua saturação também são fatores importantes, e apresentam repercussões distintas nos organismos, com amplos efeitos deletérios relacionados ao seu consumo em humanos e modelos animais (BLACK *et al.*, 2017).

Diante desses fatos, pode-se compreender a dieta como um fator comprovadamente crucial na promoção e manutenção da saúde (HOEFEL, 2011). A observação e análise criteriosa de diferentes estímulos no período de desenvolvimento fetal e na lactação e suas respostas tardias, podem apontar caminhos promissores para reprogramação do fenótipo, que proporcionem prognósticos para a melhoria da qualidade de vida, reorganizando, a partir da plasticidade, os sistemas de regulação em resposta a estímulos favoráveis do ambiente (SAWAYA; LEANDRO; WAITZBERG, 2018).

Neste sentido, hipotetizamos que a curto prazo, o consumo de dietas hiperlipídicas, é capaz de alterar de maneira prejudicial o crescimento somático e o ganho ponderal, assim como os parâmetros bioquímicos e respiratórios de ratos submetidos à desnutrição proteica perinatal. Nosso objetivo é compreender as alterações induzidas por uma dupla carga nutricional imputada em estágios críticos do desenvolvimento em um modelo animal, no intuito de contribuir para a elucidação de estratégias de confronto para o grave problema de saúde pública instaurado a partir da transição nutricional no ocidente.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Nutrição, plasticidade fenotípica e as origens da saúde e da doença

No último século, a ciência tem se debruçado incessantemente para desvendar as origens da saúde e da doença e, desde a década de 50, teorias têm surgido relacionando as condições ambientais ao desenvolvimento de doenças. Em 1962 tem início uma série de estudos prospectivos e observacionais que irão relacionar aspectos nutricionais materno-fetais e características populacionais como peso e estatura, com possíveis conexões epidemiológicas entre essas variáveis e o surgimento de doenças na vida adulta (NEEL, 1962; BARKER; OSMOND, 1986; FORSEN *et al.*, 2000; LAW *et al.*, 2002; ADAIR; COLE, 2003; BHARGAVA *et al.*, 2004).

O que inicialmente foi relacionado com a teoria de um “genótipo poupador” (NEEL, 1962), recebeu atualizações advindas de estudos observacionais e clínicos, que incluíam populações de países desenvolvidos e em desenvolvimento e se contrapunham ao conceito de modificação genotípica. A partir da década de 80, um novo olhar lançado por Barker e *et al.*, reforçava a relação entre o ambiente e o sujeito, em seus estágios iniciais do desenvolvimento, desloca-se de alterações genéticas para respostas adaptativas advindas do fenótipo (BARKER; OSMUND, 1986).

A "hipótese de Barker" foi a mola propulsora para inúmeras pesquisas em todo o mundo com foco sobre as origens fetais do adoecimento (BARKER; OSMUND, 1986). A Teoria das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD), anteriormente conhecida como Hipótese das Origens Fetais (FOAD), propõe que perturbações no ambiente perinatal promoveriam adaptações fenotípicas, influenciando mecanismos endócrinos e metabólicos de maneira permanente, com impactos sobre processos fisiológicos, cognitivos e motores a longo prazo (HOFMAN *et al.*, 2006; BARKER, 2007; DALZIEL *et al.*, 2007). A DOHaD obteve ampliação conceitual, cuja característica é o prolongamento temporal do período compreendido como "origem", que passa a se estender desde o período pré-natal até todo o período de desenvolvimento dos indivíduos (UAUY; CORVALAN; KAIN, 2011).

A partir das observações da DOHaD e do conceito de desenvolvimento plástico (WEST-EBERHARD, 2005), e das pesquisas que nela se apoiaram, surge o conceito de plasticidade fenotípica, que tem sido amplamente utilizada para caracterizar uma série de heranças não genéticas surgidas a partir de fenótipos gerados em resposta a alterações

ambientais - adaptações durante os diversos estágios do desenvolvimento, com o objetivo de garantir a sobrevivência e eficiência do indivíduo em ambientes hostis (GLUCKMAN; HANSON, 2007).

No campo da plasticidade, as respostas adaptativas preditivas, orientam para uma programação metabólica: quando encontram resposta positiva do meio às suas predições, as adaptações fenotípicas tornam-se aparelhagem vantajosa para a sobrevivência dos indivíduos. Antagonicamente, se a predição é equivocada, apresentando condições melhores às esperadas, essas adaptações podem acarretar em profundos distúrbios (MCMILLEN, 2005), onde o estado nutricional materno tem sido relacionado, por exemplo, à alterações de origem epigenética nas proles, ao nascimento (GERAGHTY *et al.*, 2016).

A epigenética, em ampla expansão, tem possibilitado o esclarecimento de cada vez mais mecanismos intrincados na resposta fenotípica às alterações ambientais e tem demonstrado que a interação entre um conjunto de genes e o ambiente, atua para produzir várias expressões fenotípicas, seja por diferenciação, variação e/ou adaptação (REIKE; DEAN; WALTER, 2001). Os fatores causais que, originalmente, iniciaram com o estudo do estado nutricional durante a gravidez, evoluíram para incluir fatores ambientais externos e internos, que incluem alimentos, poluentes, medicamentos, ondas eletromagnéticas, sons, microbiota intestinal e uma ampla gama de inter-relações entre o organismo e o seu meio, e que pode direcionar para a saúde ou para o adoecimento (HAUGEN *et al.*, 2015; ROSENFELD, 2015).

À luz da epigenética, nutrigenômica e metabolômica, o estudo da influência da nutrição na saúde passa a englobar as interconexões entre o ambiente e o gene, onde cada nutriente, através de múltiplas ações a nível molecular, contribui para a adaptação aos insultos sofridos durante o desenvolvimento (SHANKAR *et al.*, 2017), buscando manter o organismo em homeostase e, assim, garantir a sobrevivência (ROSENFELD, 2015; GERAGHTY *et al.*, 2016). Logo, a quantidade, qualidade e duração ideal de insumos nutricionais ou estímulos do ambiente é certamente um dos caminhos que levam à saúde e também à doença (GLUCKMAN; HANSON, 2008; LANGLEY-EVANS, 2014).

2.2 Desnutrição e desnutrição proteica

A desnutrição é conceituada como uma condição clínica provocada por um aporte insuficiente de calorias ou macro e micronutrientes, que tem como causas básicas as condições socioeconômicas de um indivíduo, sua família e/ou da população na qual está inserido, ou ainda, a condições absortivas patológicas (MONTEIRO, 2003; (SAWAYA; LEANDRO; WAITZBERG, 2018). Apesar do importante declínio desse fenômeno, observado desde o final do século passado, a desnutrição ainda é um grande problema em muitos países, e voltou a crescer em 2016, atingindo 804,2 milhões de pessoas em todo o mundo e estima-se que em 2017, esse número tenha se elevado para 820 milhões (FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. 2018). O panorama da FAO/OPS (2017) relata que a desnutrição crônica ainda afeta 94 milhões de crianças (FAO, 2017) e a, juntamente com o continente africano, as populações da América do Sul representam a maior contribuição para essa conjuntura (FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. 2018).

Evidências epidemiológicas sugerem que a exposição a desequilíbrios nutricionais, tanto *in utero* quanto na vida pós-natal imediata (considerados como o período perinatal), relacionam-se a uma maior propensão para distúrbios metabólicos em estágios mais tardios da vida. Essa propensão parece estar relacionada às respostas hipotalâmicas, à ação da leptina e de glicocorticoides, com efeitos duradouros sobre a ingestão de alimentos, o gasto energético e o metabolismo do tecido adiposo e do músculo esquelético (METGJES, 2009; BRITO-ALVES, 2017). O aporte proteico durante os estágios críticos do desenvolvimento, desde o período embrionário, lactação e primeira infância, é fundamental para garantir o crescimento e funcionamento pleno de órgãos e sistemas, a partir da manutenção adequada da síntese proteica e expressão gênica (BRITO-ALVES, 2013).

Estudos epidemiológicos reforçam os indicativos, e têm evidenciado forte correlação entre baixo peso ao nascer e déficit de estatura na infância (manifestações clínicas marcantes da desnutrição) e risco de comorbidades na vida adulta como a síndrome metabólica, diabetes tipo II, hipertensão, além de retardos no desenvolvimento motor e cognitivo (RAVELLI *et al.*, 1976; SAWAYA; ROBERTS, 2003; SAWAYA *et al.*, 2018). No caso da desnutrição perinatal, as respostas adaptativas podem apresentar desde medidas metabólicas de economia energética, como diminuição da insulina plasmática, do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), de reservas nutricionais e do fluxo sanguíneo, alterações na regulação dos centros de saciedade e na secreção e recepção de reguladores do apetite (BENTO-SANTOS *et al.* 2012 ; FERRAZ, 2014), alterações morfológicas, fisiológicas e funcionais nos mais

diversos sistemas, como cardiovascular (AUBIN *et al.*, 2008; COSTA-SILVA, SIMÕES-ALVES; FERNANDES, 2016.), renal (GLASTRAS *et al.*, 2016) e muscular (BRITO-ALVES *et al.*, 2017; SAWAYA *et al.*, 2018).

A desnutrição proteica refere-se ao consumo de proteínas inferior às necessidades do indivíduo e, em modelos animais de roedores, está caracterizado pelo consumo de proteínas inferior a 17% (REEVES *et al.*, 1993). Modelos animais de desnutrição amplamente utilizados, buscam avaliar os efeitos, sobre a prole, do baixo consumo de proteínas pelas mães durante a gestação e lactação (8% de proteínas ao invés de 20%, por exemplo) (FALCÃO-TEBAS *et al.*, 2011; BARROS *et al.*, 2015). Uma série de trabalhos têm sido publicados a partir desse modelo, que evidenciam: baixo peso ao nascer (FALCÃO-TEBAS *et al.*, 2011), redução da modulação autonômica (BARROS *et al.*, 2015) e hipertensão (BARROS *et al.*, 2014; ALVES *et al.*, 2015; LANGLEY-EVANS *et al.*, 2014), enquanto outros modelos relatam redução da capacidade de sucção (PINE *et al.*, 1994), alterações no músculo esquelético (ALVES; DÂMASO; DAL, 2008; SAWAYA *et al.*, 2018) e resistência à insulina (THORN *et al.*, 2011; BENTO-SANTO *et al.*, 2012).

A influência da desnutrição proteica perinatal sobre as respostas biológicas na vida adulta possui amplos relatos científicos, porém, os mecanismos envolvidos ainda não estão totalmente esclarecidos. De fato, modelos animais de programação metabólica incluem dietas de baixa proteína em estágios críticos do desenvolvimento. As adaptações que citamos anteriormente neste trabalho, podem estar relacionadas à DOHaD e à plasticidade fenotípica. Os avanços epigenéticos das últimas décadas têm contribuído fortemente para a compreensão de alguns fatores envolvidos na inter-relação nutrição-saúde-doença e muito mais há ainda que se avançar, agregando também os impactos da transição nutricional observada em todo o mundo (SHANKAR, 2018).

2.3 Transição epidemiológica e nutricional

A partir do século XX, o adoecimento e morte das populações apresentam causas diferentes do modelo prevalente na primeira metade deste século. A alta incidência de doenças infecciosas e parasitárias foi, paulatinamente, substituída pela prevalência de doenças crônicas e degenerativas não transmissíveis, que acompanham a intensa transição demográfica e de costumes. Concomitante às revoluções industriais e tecnológicas, é possível observar profundas alterações no comportamento e nos hábitos alimentares das famílias em todo o

mundo (BATISTA FILHO; BATISTA, 2010). Paralelo ao declínio da desnutrição endêmica que caracterizou a realidade de muitos países no século passado e arrastava junto a si, as doenças *carenciais*, as taxas de obesidade têm-se elevado significativamente, a nível mundial (FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. 2018).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, 804 milhões de pessoas ainda encontram-se desnutridas (FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO. 2018). Ao mesmo tempo, o ganho de peso da população tem atingido níveis alarmantes: há mais de quarenta milhões de crianças menores de cinco anos com sobrepeso e obesidade e 48% da população mundial apresenta-se acima da faixa de peso saudável (RIBEIRO *et al*, 2014). Esse quadro se espalha em praticamente todos os continentes, inclusive em países com alta insegurança alimentar, e nos aponta para o panorama alarmante da coexistência de ambos os agravos nutricionais numa mesma população. A interação entre mudanças epidemiológicas, socioeconômicas e demográficas determina a natureza, o ritmo e a velocidade da transição nutricional, e consequentemente, a gravidade de suas repercussões (BLACK, 2013)

A transição nutricional é normalmente caracterizada pela redução na prevalência da desnutrição em suas diversas dimensões (energética e de macro ou micronutrientes), acompanhada por consumos excessivos de alimentos hipercalóricos e ultra processados, com consequente aumento do peso corporal (ABDULAH *et al*, 2015). A última década foi marcada por uma série de publicações baseadas em estudos epidemiológicos que alertam para a transição nutricional e seus impactos, que relatam manutenção de déficits de estatura paralelos ao sobrepeso e obesidade, com suas múltiplas comorbidades, coexistindo na mesma população, principalmente nos países mais pobres e em desenvolvimento (KROBER *et al*, 2015; ABDULAH *et al*, 2015; SOUSA; OLINDA; PEDRAZA, 2016; SARMIENTO *et al*, 2014; WINICHAGOON *et al*, 2015; BLACK *et al*, 2013; KEDING *et al*, 2016)

Em um recente levantamento global, realizado com 30 países de baixa renda, Abdulah *et al* (2015) relataram que o padrão de ganho de peso corporal da população de países em desenvolvimento é quase idêntico ao encontrado em países desenvolvidos e a estimativa de sobrepeso ao longo do tempo foi maior nos grupos de menor renda e menor escolaridade. A coexistência de crianças desnutridas e mães obesas numa mesma residência é realidade no México (KROBER *et al*, 2015), na Colômbia (SARMIENTO *et al*, 2015,), na China (FENG *et al*, 2015), na África Subsaariana (STEIN; MCHIZA, 2014; KEDING *et al*, 2016) e também no Brasil (SOUSA; OLINDA; PEDRAZA, 2016). A baixa estatura e obesidade pode refletir uma nutrição inadequada e uma dieta de baixa qualidade nos primeiros dois anos de vida, seguida por excessos na ingestão de energia mais tarde na infância (ABDULAH *et al*, 2015).

A desnutrição infantil está relacionada a atrasos no desenvolvimento psicomotor, menor desempenho escolar, maior suscetibilidade a doenças infecciosas e desenvolvimento de doenças crônicas. A obesidade precoce é um fator de risco para problemas respiratórios, *diabetes mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, dislipidemias, síndrome metabólica e doenças osteoarticulares na vida adulta (SOUSA; OLINDA; PEDRAZA, 2016). A coexistência dessas comorbidades advindas de fatores nutricionais tem sido denominada de “dupla carga da má nutrição” (alguns autores relatam também uma “tripla” carga), onde a desnutrição perinatal e infantil se segue a uma hipernutrição calórico/lipídica de baixo valor nutricional, com repercussões no ganho ponderal dos indivíduos, que podem culminar em sobrepeso e obesidade (KEDING *et al.*, 2016).

Embora evidentes, as correlações entre a desnutrição precoce e obesidade/doenças crônicas tardias ainda não estão determinadas. A desnutrição perinatal sinaliza para doenças metabólicas na vida adulta. Mulheres obesas com histórico de diabetes gestacional têm um risco aumentado de diabetes tipo 2, síndrome metabólica e doença cardiovascular subsequentes (O’SULLIVAN, 1982). O sobrepeso e a obesidade materna aumentam o risco de obesidade infantil, que se mantém na adolescência e no início da vida adulta, potencializando a transmissão transgeracional da obesidade (JAAKS *et al.*, 2017). As evidências científicas reforçam que o ambiente intrauterino desempenha importante papel na programação de fenótipos que afetam a saúde ao longo da vida. Desse modo, os impactos da transição nutricional e a dupla carga da má nutrição, ainda recentes em termos históricos e epidemiológicos, certamente serão alvo de mais estudos a nível populacional e clínico.

2.4 Dupla carga nutricional: desnutrição perinatal e hipernutrição calórico-lipídica em modelos experimentais

Os estudos epidemiológicos clássicos publicados por pesquisadores em DOHaD e programação metabólica do final do século passado, caracterizaram a íntima relação entre as condições iniciais do desenvolvimento fetal e pós-natal e as repercussões tardias para a saúde dos indivíduos (NEEL, 1962; BARKER; OSMOND, 1986; FORSEN *et al.*, 2000; LAW *et al.*, 2002; ADAIR; COLE, 2003; BHARGAVA *et al.*, 2004). Contudo, esses estudos elucidaram as correlações entre o ambiente pré-natal e pós-natal precoce e tardio, mas não explicitaram os mecanismos envolvidos nas alterações morfológicas, fisiológicas e comportamentais em resposta aos insultos ambientais. Logo, a utilização de modelos animais tem sido aliada fundamental para a compreensão dos fatores relacionados ao adoecimento

tardio, permitindo o acompanhamento desde a gestação, nascimento, lactação e demais estágios críticos do desenvolvimento, bem como, as repercussões *transgeracionais* acarretadas (DICKINSON *et al.*, 2016).

Os diversos modelos utilizados que avaliam a relação entre o estado nutricional e repercussões pós-natais englobam desde espécies maiores, como ovinos e suínos, a pequenos animais, como diversas espécies de roedores, adequadas às especificidades dos órgãos e sistemas que se deseja avaliar (BARKER, 2008). Os roedores apresentam um menor custo relativo, assim como menor vida útil e maior prole, o que permite o acompanhamento de repercussões a longo prazo, em um período de tempo mais curto e com possibilidade de coleta e estudo de inúmeros tecidos (BARKER, 2008). Outro fator importante para o uso de murinos é a possibilidade de manipulação dietética com semelhanças digestivas, enzimáticas e metabólicas em relação aos humanos (LANGLEY-EVANS, 2007). De fato, os modelos animais têm representado grande contribuição para a compreensão sobre as influências do alimento e seus macros e micronutrientes sobre o organismo (BAKER, 2008).

A partir da elucidação sobre a importância dos modelos animais para a pesquisa em nutrição e as origens da saúde e da doença, faz-se necessário reforçar que apesar de muito ter sido produzido a respeito de desnutrição e da supernutrição (DICKINSON *et al.*, 2016), a maior parte da literatura científica aborda essas duas condições de maneira isolada e pouco tem sido produzido no sentido de avaliar a dupla carga da má nutrição em modelos experimentais.

Enquanto estudos experimentais têm demonstrado a influência da desnutrição materna sobre diversos órgãos e tecidos, como o fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, coração, glândulas adrenais, placenta, cérebro e ovários, como nos relata a *metanálise* realizada por Dickinson *et al.* (2016), a desnutrição proteica, em períodos considerados críticos para desenvolvimento, tem apresentado repercussões sobre sistemas vitais de regulação de ordem metabólica, neural e morfológica, que podem culminar em fatores relacionados à síndrome metabólica (WONG *et al.*, 2016). Essas alterações também atuam favorecendo o desenvolvimento de distúrbios hemodinâmicos tardios, sinalizados por alterações precoces em parâmetros ventilatórios, com origem em disfunções autonômicas e simpáticas (MEGURO *et al.*, 1989; SIMMS *et al.*, 2009; ALVES *et al.*, 2014; BARROS. *et al.*, 2015).

Por sua vez, o tecido hepático também tem sido alvo da programação fetal: Sohi e *et al* (2011) observaram aumento do colesterol em proles derivadas de mães desnutridas. Essa alteração foi relacionada a modificações epigenéticas sobre proteínas que atuam na conversão do colesterol e ácidos biliares - os animais desnutridos apresentaram menor transcrição dessa

proteína, aumentando os valores séricos desse marcador, aos 21 dias de vida (SOHI *et al.*, 2011). Os triglicerídeos hepáticos também apresentam influência deletéria a partir da desnutrição perinatal: Zhu e *et al.* (2016) identificaram que a desnutrição materna durante a gestação pode levar a um aumento dos triglicerídeos hepáticos das proles, através de alterações na regulação transcricional e epigenética do gene das Lipases Lipoprotéicas (ZHU *et al.*, 2016).

Dietas pós-desmame com conteúdo excessivo de lipídios também têm sido relacionadas à alterações em órgãos e tecidos (DICKINSON *et al.*, 2016). A literatura científica relata disfunções metabólicas, aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, disfunções vasculares (KAKIMOTO; KOWALTOWSKI, 2017), alterações hormonais (BENTO-SANTOS, 2012) e na expressão ou recepção de importantes sensores energéticos e de saciedade. A leptina e apelinina, por exemplo, são hormônios que atuam na regulação e influência de diferentes órgãos e sistemas por mediação do sistema nervoso simpático (HARLAN; RAHMOUNI, 2013). Ambas, tanto a apelinina quanto a leptina, estão diretamente relacionadas a alterações metabólicas e hemodinâmicas que podem culminar em adoecimento e podem ser moduladas pela ingestão de lipídios (PRADO *et al.*, 2009; GUOFENG *et al.*, 2016). O consumo de dietas hiperlipídicas também tem sido associado à redução da sensibilidade à insulina, e diabetes Tipo 2, relacionada ao acúmulo de lipídios no músculo esquelético (RIZZI, 2012).

Separados, a desnutrição e a hipernutrição já estão relacionados à graves alterações deletérias à saúde dos indivíduos e busca-se, agora, compreender os efeitos dessa dupla carga atuando sobre um mesmo organismo e as respostas plásticas do organismo a esses insultos. Estudo publicado por Vency *et al.* (2018), identificou que animais submetidos à restrição proteica ao final da gestação, apresentaram alterações metabólicas exacerbadas pela dieta hiperlipídica desde o desmame, com impacto sobre a adiposidade, função das células beta-pancreáticas, homeostase da glicose e da insulina e atividade autonômica na vida adulta. Entretanto, a obesidade e a intolerância à glicose parecem menos pronunciadas quando a oferta da dieta hiperlipídica se dá na vida adulta (HAN *et al.*, 2012).

Sobre o crescimento somático, Alheiros *et al.* (2017) observaram que a desnutrição proteica perinatal promoveu redução do peso e do tamanho corporal das proles, enquanto o consumo de dieta hiperlipídica pós-desmame favoreceu a recuperação acelerada desses parâmetros aos 60 dias, influenciando também o consumo alimentar, adiposidade corporal e a função imune, com hiperresponsividade ao INF- γ , sugerindo aumento da resposta inflamatória (ALHEIROS *et al.*, 2017). Em contrapartida, Dalvi *et al.* (2018) sugeriram que a

desnutrição proteica nos estágios iniciais da vida induz intolerância transitória à glicose após a recuperação nutricional, mas não aumenta a suscetibilidade, induzida por dieta hiperlipídica, à esteatose hepática ou à resistência à insulina em animais adultos (DALVI *et al.*, 2018).

Dessa maneira, mais estudos são necessários para a compreensão do fenômeno da dupla carga nutricional em modelos experimentais, no intuito de elucidar os efeitos e mecanismos plásticos em resposta à desnutrição seguida da hipernutrição.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos a curto prazo da dieta hiperlipídica sobre variáveis murinométricas, bioquímicas e respiratórias de ratos submetidos à desnutrição proteica perinatal.

3.2 Objetivos específicos

Na prole de ratos provenientes de mães submetidas à desnutrição proteica perinatal e que receberam após o desmame dieta hiperlipídica, propomos:

- Quantificar o consumo e a eficiência alimentar;
- Acompanhar o peso corporal, o ganho ponderal e crescimento somático;
- Avaliar o perfil bioquímicos;
- Mensurar os parâmetros ventilatórios.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Questões éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso Animal (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sob protocolo N° 23076.044287/2015-96, e seguiu as normas e padrões de manipulação de boas práticas no manejo de animais de laboratório.

4.2 Animais

Foram acompanhados quarenta e oito ratos proles de doze ratas albinas nulíparas da linhagem Wistar, provenientes do biotério do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco, que foram acasaladas com ratos machos na proporção de 3:1. A observação da presença de espermatozoides no esfregaço vaginal foi usada para definir o 1° dia de prenhez. A partir da determinação da prenhez, as ratas foram alojadas em gaiolas individuais e agrupadas aleatoriamente de acordo com as dietas experimentais correspondentes aos grupos experimentais, como descrito no item “manipulação nutricional”. A temperatura e a umidade foram mantidas dentro dos limites adequados, de 22 a 25 °C e 55 a 65%, respectivamente. As proles foram reduzidas a oito machos por ninhada, e quando as ninhadas foram compostas por menos de oito machos, fêmeas foram mantidas para padronização do tamanho da prole e adequação do número de filhotes ao número de tetas funcionais das mães.

4.3 Manipulação nutricional

4.3.1 Dietas

As dietas utilizadas foram confeccionadas no Laboratório de Técnica Dietética do Centro Acadêmico de Vitória, dentro das especificações, normas e padrões de manipulação alimentar, conforme a tabela 1. Foi quantificada a composição centesimal de todas as dietas experimentais (Tabela 2) e a composição de ácidos graxos das dietas pós desmame (Tabela 3). As dietas foram pesadas e ofertadas diariamente, assim como o rejeito, para quantificação do consumo alimentar diário.

Tabela 1 - Composição quanto aos ingredientes utilizados na formulação das dietas experimentais

| Ingredientes (g por 100g de dieta) | Normoproteica/ Normolipídica (AIN-93G) | Hipoproteica (AIN-93) | Hiperlipídica (Cavalcante, 2013) |
|---|---|----------------------------------|---|
| Amido de milho | 39,7 | 50,3 | 15 |
| Amido dextrinizado | 13,2 | 13,2 | - |
| Farinha de trigo | - | - | 12 |
| Biscoito maisena | - | - | 5 |
| Farinha de soja | - | - | 6 |
| Banha de porco | - | - | 5,3 |
| Manteiga | - | - | - |
| Creme de leite | - | - | 4 |
| Margarina (65% lipídios) | - | - | 4 |
| Caseína (>85%) | 20 | 9,4 | 20 |
| Goma guar | - | - | 0,5 |
| Sacarose | 10 | 10 | 18 |
| Óleo de soja | 7 | 7 | 4 |
| Fibra (celulose) | 5 | 5 | 2 |
| Vitaminas | 1 | 1 | 0,7 |
| Mineral mix | 3,5 | 3,5 | 2,5 |
| DL-metionina | 0,3 | 0,3 | 0,25 |
| Bitartarato de colina | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| BTH | 0,0014 | 0,0014 | 0,014 |
| Glutamato monossódico (12,3%) | - | - | 0,2 |
| Cloreto de sódio | - | - | 0,3 |
| Total (g) | 100 | 100 | 100 |
| Kcal /100g | 3,69 | 3,64 | 4,46 |

Fonte: MELLO, A. P. F. A. C., 2018.

A dieta AIN-93G foi confeccionada de acordo com o preconizado por Reeves *et al.*, 1993; a dieta hiperlipídica foi adaptada do estudo de Cavalcante *et al.*, 2013. A análise da quantidade de calorias foi determinada a partir de análise centesimal, realizada no laboratório de Bromatologia do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco.

Tabela 2 - Composição centesimal de nutrientes das dietas experimentais formuladas

| Macronutrientes (g/100g) | Normoproteica/Normolipídica (AIN-93G) | Hipoproteica (AIN-93) | Hiperlipídica (Cavalcanti, 2013) |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|---|
| Umidade | 3,5 | 8,1 | 4,4 |
| Proteínas | 18,6 | 8,7 | 22,5 |
| Lipídios | 6,1 | 5,1 | 15,3 |
| Carboidratos | 68,6 | 75,8 | 54,7 |
| Cinzas | 3,3 | 2,3 | 3,1 |

Fonte: MELLO, A. P. F. A. C., 2018.

A dieta AIN-93G foi confeccionada de acordo com o preconizado por Reeves *et al.*, 1993; a dieta hiperlipídica foi adaptada do estudo de Cavalcante *et al.*, 2013. A análise de composição centesimal foi realizada no Laboratório de Bromatologia do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco, de acordo com a metodologia de determinação de umidade, proteínas, lipídios e cinzas da AOAC (1995). A quantidade de carboidrato presente na amostra foi obtida por diferença.

Tabela 3 - Composição percentual de ácidos graxos quanto à presença de dupla ligação na cadeia carbônica nas dietas experimentais pós-desmame formuladas

| <i>Ácidos graxos</i> | Normoproteica/Normolipídica (AIN-93G) | Hiperlipídica (Cavalcante, 2013) |
|------------------------------|--|-------------------------------------|
| Saturados | | |
| Ácido octanoico (C8:0) | 0 | 0 |
| Ácido decanoico (C10:0) | 0 | 0 |
| Ácido láurico (C12:0) | 0 | 0 |
| Ácido mirístico (C14:0) | 0 | 1,09 |
| Ácido pentadecanoato (C15:0) | 0 | 0 |
| Ácido palmítico (C16:0) | 11,97 | 19,1 |
| Ácido heptadecanoato (C17:0) | 0 | 0 |
| Ácido esteárico (C18:0) | 4,62 | 9,4 |
| Ácido araquídico(C20:0) | 0,36 | 0 |
| Ácido behênico(C22:0) | 0,37 | 0 |
| Total | 17,32 | 29,59 |
| Monoinsaturados | | |
| Ácido miristoleico (C14:1) | 0 | 0 |
| Ácido palmitoleico (C16:1) | 0 | 0 |
| Ácido heptadecanoico (C17:1) | 0 | 0 |
| Ácido oleico (C18:1) | 29,93 | 34,77 |
| Ácido eicosenoico (C20:1) | 0 | 0 |
| Total | 29,93 | 34,77 |
| Poliinsaturados | | |
| Ácido linolênico (C18:3) | 3,89 | 5,11 |
| Ácido linoleico (C18:2) | 48,87 | 30,53 |
| Total | 52,76 | 35,64 |
| Ômega 3(g/100g) | 0,27 | 0,78 |
| Ômega 6(g/100g) | 3,42 | 4,66 |

Fonte: MELLO, A. P. F. A. C., 2018.

Os ácidos graxos foram identificados segundo padrão externo (FAME Supelco™ mix C4-C24, Bellefonte, PA, USA) e o percentual (%) calculado conforme normalização das áreas dos picos pelo método de cromatografia gasosa no Laboratório de Fitoquímicos e processos do Centro de Tecnologias e Estratégias do Nordeste. A partir da determinação percentual de ácido linolênico (ômega 3) e linoléico (ômega 6) foram calculadas as quantidades (g/100g de dieta) desses ácidos graxos e obteve-se a razão de ômega 6 / 3.

4.3.2 Indução da desnutrição

A manipulação nutricional materna baseou-se na utilização de dois tipos de dieta durante todo o período de gestação e lactação (até 21 dias de vida dos filhotes), sendo:

- Grupo normonutrido, cujas mães que receberam dieta normoproteica (AIN-93G);
- Grupo desnutrido, cujas mães receberam dieta hipoproteica (AIN-93).

As dietas confeccionadas foram isocalóricas entre si. A desnutrição foi confirmada pela avaliação do peso e tamanho corporal ao nascer, bem como pelo conteúdo de proteínas séricas dos filhotes, avaliados aos 22 dias de vida.

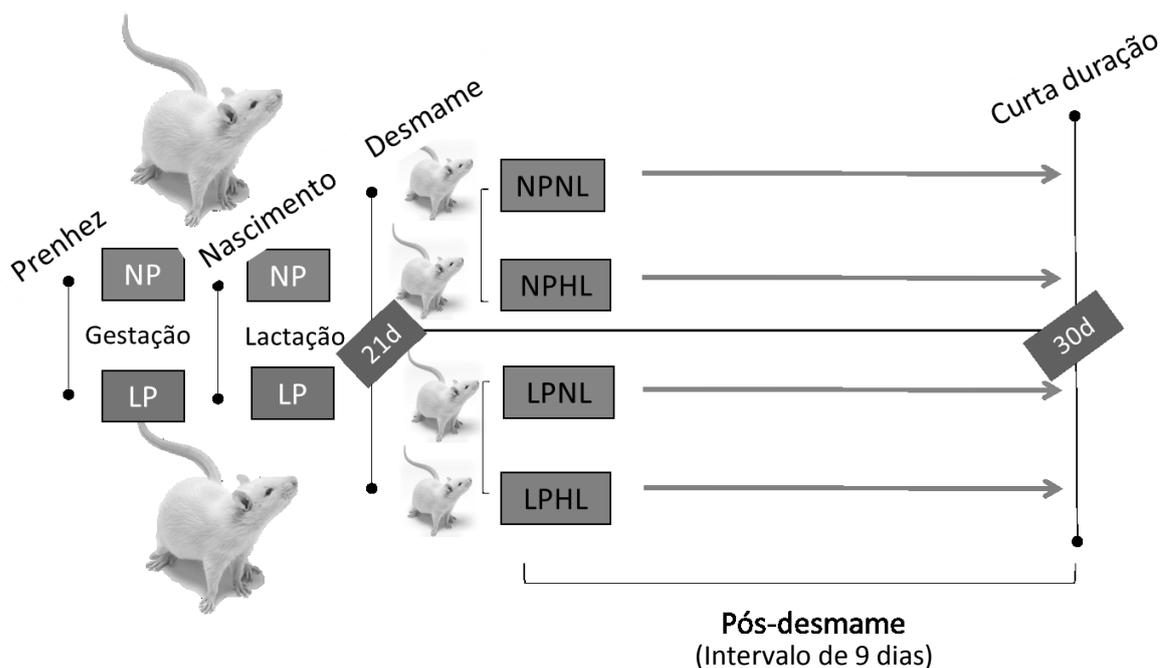
4.3.3 Indução da transição nutricional

Após o desmame, os filhotes foram mantidos em gaiolas coletivas com 2 a 3 filhotes cada, com água e dietas normoproteica/ normolipídica (NL) ou hiperlipídica (HL).

4.4 Desenho experimental

O protocolo experimental se iniciou a partir da identificação da prenhez por esfregaço vaginal, onde as mães foram submetidas à desnutrição proteica durante gestação e lactação (n=6), ou receberam dieta normoproteica/normolipídica (n=6). Os filhotes machos foram submetidos ao desmame aos 21 dias de vida, passando a se alimentarem dieta hiperlipídica. Assim, obtivemos a formação dos seguintes grupos experimentais : Grupo NPNL: cuja mãe do filhote recebeu dieta normoproteica durante a gestação e lactação e o filhote recebeu dieta normoproteica/normolipídica após o desmame (n=12); Grupo NPHL: cuja mãe do filhote recebeu dieta normoproteica durante a gestação e lactação e o filhote recebeu dieta hiperlipídica após o desmame (n=10); Grupo LPNL: cuja mãe do filhote recebeu dieta hipoproteica durante a gestação e lactação e o filhote recebeu dieta normoproteica/normolipídica após o desmame (n=14); Grupo LPHL: cuja mãe do filhote recebeu dieta hipoproteica durante a gestação e lactação e o filhote recebeu dieta hiperlipídica após o desmame (n=12). Os animais experimentais foram acompanhados até os 30 dias de vida. Abaixo, figura representativa do desenho experimental utilizado no estudo (Fig. 1):

Figura 1 - Desenho experimental do estudo



Representação do modelo experimental de transição nutricional em proles de ratos wistar, provenientes de mães submetidas à desnutrição proteica durante gestação e lactação, e que receberam dieta normolipídica ou hiperlipídica pós-desmame.

4.5 Avaliação do ganho ponderal, crescimento somático, consumo e eficiência alimentar

A massa corporal dos animais foi acompanhada diariamente, assim como o consumo alimentar, como previamente descrito por Brito-Alves *et al.* (2014). O ganho ponderal foi aferido a partir do delta do peso corporal referente aos períodos de 1 a 21 dias de vida e de 21 a 30 dias de vida.

A circunferência abdominal, comprimento caudal e comprimento naso-anal (aqui considerado tamanho corporal – TC) dos filhotes foram mensurados semanalmente, como previamente descrito por Bayol e *et al* (2004) e Barker e *et al* (2002), do nascimento até o 30º dia de vida.

Foi avaliada a eficiência alimentar e calórica dos animais, calculada a partir da fórmula (*CEA* ou *CEC%*) = $[m\acute{e}dia\ do\ ganho\ de\ massa\ corporal\ do\ per\acute{ı}odo \times 100 (g)/consumo\ alimentar\ ou\ cal\acute{o}rico\ do\ per\acute{ı}odo(g)]$, segundo NOVELLI *et al* (2007).

4.6 Análises bioquímicas

A análise foi realizada a partir do soro, coletado via plexo orbital dos animais anestesiados por ketamina (80 mg/kg i.p.) e xilazina (10 mg/kg i.p). As amostras de sangue foram condicionadas em tubos sem anti-coagulante, centrifugadas a 3500 RPM por 10 minutos para obtenção do soro. O sobrenadante foi coletado com auxílio de pipeta e transferido para um tubo Eppendorf, e encaminhado para análise do conteúdo sérico de albuminas, proteínas totais, colesterol total, triglicerídeos e glicose, utilizando-se seus respectivos kits comerciais em analisador bioquímico digital. A partir da dosagem de triglicerídeos foi obtido o valor de VLDL-colesterol pela fórmula de Friedewald = TG/5, conforme estabelecido na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SPOSITO *et al*, 2007).

Todas as análises bioquímicas foram realizadas aos 21 e aos 30 dias de vida.

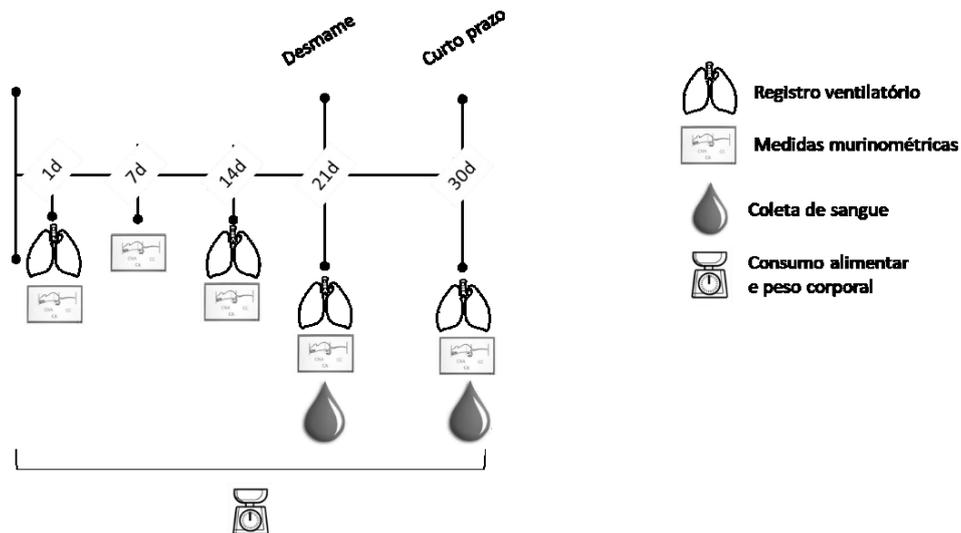
4.7 Parâmetros ventilatórios

As medidas ventilatórias foram obtidas por pletismografia de corpo inteiro em sistema fechado. Durante a realização de cada medida de ventilação, o fluxo de ar foi interrompido e a câmara do animal permaneceu totalmente vedada por curtos períodos de tempo (~2 min). As oscilações causadas pela ventilação do animal foram captadas por um dispositivo conectado à câmara que contém o transdutor diferencial de pressão e o amplificador de sinais (ML141 spirometer, PowerLab, ADInstruments) e o sistema de aquisição de dados (LabChart™ Pro, PowerLab, ADInstruments). Três variáveis respiratórias foram mensuradas: a frequência respiratória (FR), o volume corrente (VT) e a ventilação pulmonar (VE).

4.8 Fluxograma experimental

Abaixo, ilustração da distribuição temporal dos experimentos realizados (Fig. 2):

Figura 2 - Fluxograma dos experimentos e coletas



Fonte: MELLO, A. P. F. A. C., 2018.

Representação esquemática do fluxograma experimental realizado em proles de ratos wistar provenientes de mães submetidas à desnutrição proteica durante gestação e lactação, e que receberam dieta normolipídica ou hiperlipídica pós-desmame, a partir do desmame. (d) dias de vida.

4.9 Análise dos dados

Os resultados estão expressos como média \pm erro padrão da média (epm). A análise de normalidade da amostra foi realizada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para os

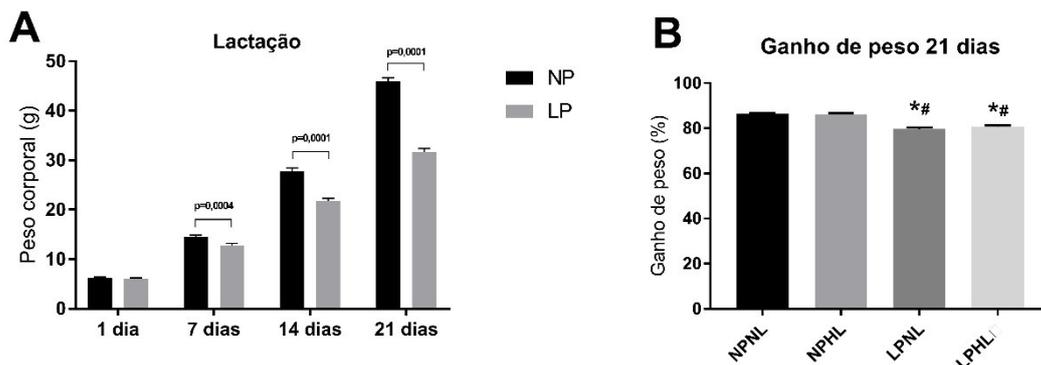
dados considerados paramétricos, a comparação entre os grupos foi realizada por meio de T-teste ou *ANOVA one way*, seguida de pós-teste de *Newman-Keuls*. Para os dados não paramétricos, foram utilizados Teste de *Mann-Whitney* e *Teste de Kruskal-Wallis* seguido de pós-teste de *Dunn's*. Os dados foram analisados através do programa *GraphPad Prism* (*GraphPad Software Corporation*, versão 5.0, 2007), e o nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

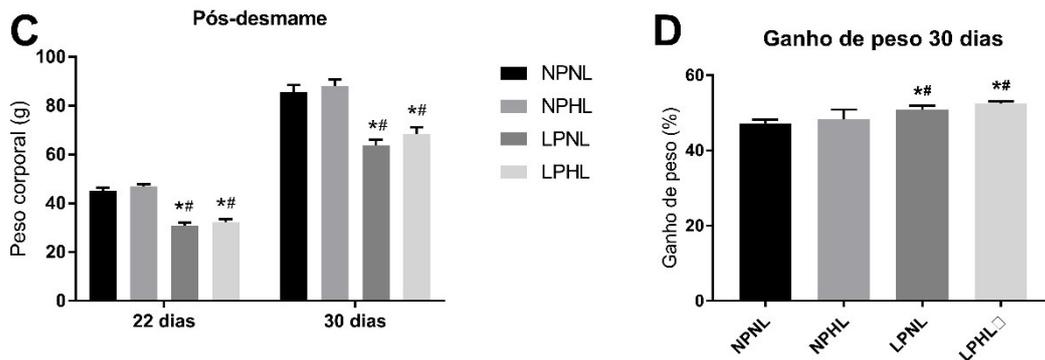
5 RESULTADOS

5.1 Peso corporal e ganho ponderal

Como pode ser observado no gráfico 1(A), ao nascer, os animais desnutridos não apresentaram diferença de peso corporal, quando comparados ao grupo controle (NP= 6,3±0,2; LP=6,1±0,1g; $p=0,5$). Porém, a partir dos 7 dias de vida, o grupo LP manteve-se inferior quando comparado a ao controle em todas as idades analisadas (7d: NP=14,6 ± 0,3; LP=12,8 ± 0,3g; $p=0,0004$); (14d: NP=27,8 ± 0,7; LP=21,8 ± 0,6g; $p<0,0001$); (21d: NP=45,9 ± 0,8; LP=31,6 ± 0,8g; $p<0,0001$). A avaliação do ganho de peso ponderal durante a lactação, quantificado imediatamente após o desmame e separação dos grupos, que pode ser observada no gráfico 1(B) do 1° ao 21° dia de vida, corrobora o resultado de peso corporal, demonstrando que ambos os grupos oriundos de mães desnutridas apresentaram valores inferiores, quando comparados NPNL e NPHL (NPNL= 86,4 ± 0,3; NPHL= 86,3 ± 0,4; LPNL= 79,7 ± 0,6; LPHL= 80,8 ± 0,6 %; $P<0,0001$). Após o desmame, a evolução do peso corporal (Gráfico 1(C)) manteve o mesmo comportamento do observado durante a lactação, onde os grupos LPNL e LPHL mantiveram-se com peso corporal inferior aos 30 dias (NPNL= 85,7 ± 2,8; NPHL= 88,0 ± 2,7; LPNL= 63,6 ± 2,5; LPHL= 68,4 ± 2,8g; $p<0,0001$). Porém, o ganho ponderal pós-desmame (Gráfico 1(D)) desses grupos demonstrou rápida recuperação após o consumo das dietas normolipídica ou hiperlipídica, ultrapassando o percentual de ganho de peso dos demais grupos (NPNL= 47,3 ± 0,9; NPHL= 48,3 ± 2,6; LPNL= 50,9 ± 1,1; LPHL= 52,5 ± 0,6%; $p<0,0001$). Contudo, a dieta hiperlipídica não favoreceu ganho ponderal exacerbado em NPHL ou LPHL, que apresentaram comportamento semelhante a seus respectivos grupos com dieta controle.

Gráfico 1- Acompanhamento do peso corporal e do ganho ponderal





Fonte: MELLO, A. P. F. A. C., 2018.

Acompanhamento dos efeitos da manipulação nutricional sobre a massa corporal da prole de ratos wistar, provenientes de mães submetidas à desnutrição proteica durante a gestação e lactação, e que receberam dieta hiperlipídica ou normolipídica pós-desmame. Em (A) massa corporal da prole após o desmame (21 dias de vida), momento em que os animais passaram a receber dietas normoproteica/normolipídica ou hiperlipídica, formando quatro grupos: Controle-NPNL - grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole recebeu dieta normoproteica/normolipídica (n=12); NPHL- grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=10); LPNL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta normoproteica/normolipídica (n=14); LPHL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=12). Em (B), ganho ponderal referente ao período de lactação. Em (C), peso corporal dos animais após a lactação até os 30 dias de vida. Em (D), ganho ponderal referente ao período pós-lactação até os 30 dias de vida. Os dados estão expressos em média \pm SEM e foram analisados por T-test não pareado durante a lactação, e por one-way ANOVA seguido de pós teste de Newman-Keuls ou Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunns, para $p < 0,05$. (*) quando comparado ao Controle-NPNL; (#) quando comparado a NPHL.

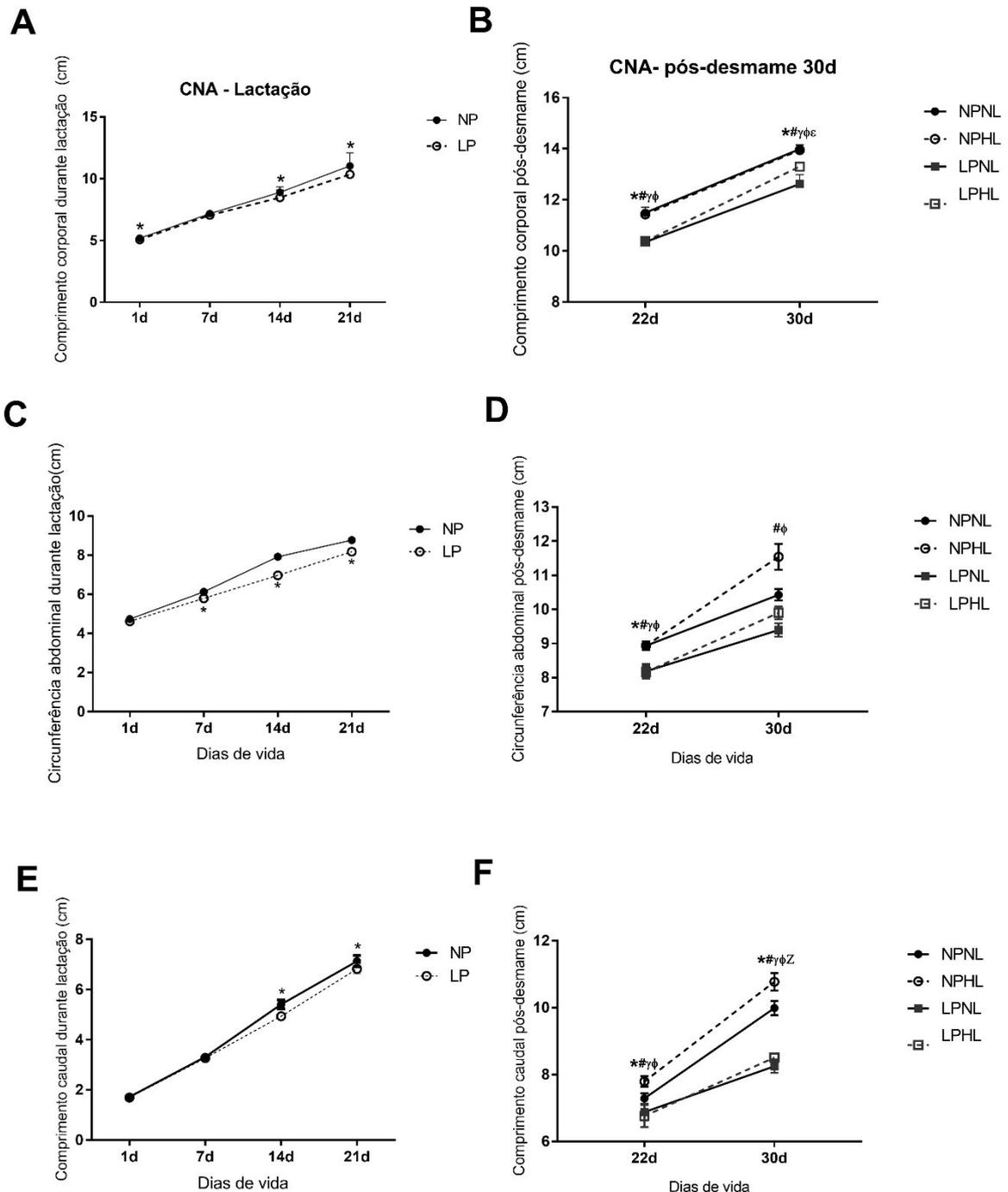
5.2 Crescimento somático

A avaliação do crescimento somático demonstrou comportamento semelhante ao observado no peso corporal. Durante a lactação (Gráfico 2(A)), os animais oriundos de mães desnutridas apresentaram menor comprimento corporal ao nascer (1d: NP= $5,23 \pm 0,05$; LP= $5,05 \pm 0,05$ cm; $p=0,0067$). Pontualmente, não houve diferença entre os grupos aos 7d ($p=0,1426$), contudo aos 14d (NP= $8,9 \pm 0,1$; LP= $8,5 \pm 0,1$ cm; $p=0,0122$) e aos 21d (NP= $11,05 \pm 0,23$; LP= $10,36 \pm 0,08$ cm; $p=0,0313$) o grupo LP manteve o comprimento corporal inferior quando comparado ao controle. Após o desmame (Gráfico 2(B)), ambos os grupos oriundos de mães desnutridas partem de um comprimento corporal inferior quando comparados a NPNL e NPHL (NPNL= $11,5 \pm 0,2$; NPHL= $11,4 \pm 0,2$; LPNL= $10,4 \pm 0,1$; LPHL= $10,4 \pm 0,2$; $p < 0,0001$), e mantêm-se inferiores aos 30 dias, contudo, o grupo LPNL apresenta comprimento corporal inferior, também quando comparado a LPHL, demonstrando que o consumo de dieta hiperlipídica pelos animais desnutridos, incentivou um crescimento relativo aumentado, na comparação com seu grupo controle, LPNL (30d: NPNL= $14,0 \pm 0,2$; NPNL= $14,2 \pm 0,1$; LPNL= $12,3 \pm 0,2$; LPHL= $13,3 \pm 0,1$ cm; $p < 0,0001$).

Ao avaliarmos a circunferência abdominal durante a lactação [Gráfico 2(C)], percebemos que, embora o grupo LP não tenha apresentado diferença quando comparado a NP ($p=0,6790$), ao nascer, mantém-se com valores reduzidos aos 7 (NP= $6,1 \pm 0,1$; LP= $5,8 \pm 0,1$ cm; $p=0,0065$), 14 (NP= $7,8 \pm 0,1$; LP= $7,1 \pm 0,1$; $p<0,0001$) e 21d (NP= $8,9 \pm 0,1$; LP= $8,2 \pm 0,1$ cm; $p=0,0002$). Considerando o período pós-desmame [Gráfico 2(D)], os grupos LPNL e LPHL apresentaram uma menor circunferência abdominal logo após o desmame (22d: NPNL= $8,9 \pm 0,1$; NPHL= $8,9 \pm 0,1$; LPNL= $8,2 \pm 0,2$; LPHL= $8,2 \pm 0,2$ cm; $p=0,0002$), entretanto, aos 30 dias, apenas o grupo desnutrido se manteve inferior quando comparado aos grupos normoproteico (NPNL= $10,4 \pm 0,2$; NPHL= $11,5 \pm 0,4$; LPNL= $9,4 \pm 0,2$; LPHL= $9,9 \pm 0,2$ cm; $p=0,0003$), demonstrando que a dieta hiperlipídica induziu a uma recuperação mais rápida da circunferência abdominal na prole desnutrida.

A análise do comprimento caudal durante a lactação [Gráfico 2(E)], pudemos observar que essa variável apresentou resposta mais tardia à desnutrição, demonstrando-se reduzida no grupo LP apenas aos 14 (NP= $5,4 \pm 0,1$; LP= $4,9 \pm 0,1$; $p<0,0001$) e aos 21 dias de vida (NP= $7,5 \pm 0,1$; LP= $6,8 \pm 0,2$; $p=0,0042$). Após o desmame [Gráfico (F)], os grupos oriundos de mães desnutridas mantiveram a redução do comprimento caudal aos 22 dias (NPNL= $7,3 \pm 0,2$; NPHL= $7,8 \pm 0,2$; LPNL= $6,9 \pm 0,3$; LPHL= $6,8 \pm 0,3$; $p=0,0102$) mas apenas quando comparados a NPHL. Aos 30 dias, a diferença entre os grupos submetidos à desnutrição se ampliou também para quando comparados a NPNL, enquanto NPHL apresentou maior comprimento caudal que todos os demais grupos. Entre LPNL e LPHL não foi observada diferença (NPNL= $10,0 \pm 0,2$; NPHL= $10,1 \pm 0,3$; LPNL= $8,3 \pm 0,2$; LPHL= $8,5 \pm 0,1$; $p<0,0001$), demonstrando que a dieta hiperlipídica não afetou o comprimento caudal de animais desnutridos, aos 30 dias de vida, ao passo que estimulou o crescimento desse seguimento corporal em animais oriundos de dieta controle (NPHL).

Gráfico 2 - Acompanhamento do crescimento somático



Fonte: MELLO, A. P. F. A. C., 2018.

Acompanhamento dos efeitos da manipulação nutricional sobre o crescimento somático da prole de ratos wistar, provenientes de mães submetidas à desnutrição proteica durante a gestação e lactação, e que receberam dieta hiperlipídica ou normolipídica pós-desmame. Em (A) comprimento corporal, (C) circunferência abdominal e (E) comprimento caudal da prole do nascimento ao desmame (21 dias de vida), momento em que os animais passaram a receber dietas normoproteica/normolipídica ou hiperlipídica, formando quatro grupos: Controle-NPNL - grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole recebeu dieta normoproteica/normolipídica (n=12); NPHL- grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=10); LPNL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta normoproteica/normolipídica (n=14); LPHL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=12). Em (B), (D) e (F) respectivas medidas pós-desmame, avaliadas entres 22 e

30d. Os dados estão expressos em média \pm SEM e foram analisados por T-test não pareado durante a lactação, e por one-way ANOVA seguido de pós teste de Newman-Keuls ou Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunns, para $p < 0,05$. (*) quando comparado a NP, durante lactação / LPNP quando comparado a NPNL, no pós-desmame; (#) LPNL quando comparado a NPHL; (γ) LPHL quando comparado a NPNL; (ϕ) LPHL quando comparado a NPHL; (ϵ) LPNL quando comparado a LPHL; (z) NPHL quando comparado a NPNL.

5.3 Consumo alimentar

A Tabela 4 demonstra o consumo alimentar dos grupos experimentais no período que compreende o pós-desmame e até os 30 dias de vida. É possível observar que o grupo LPNL demonstra aumento do consumo alimentar quando comparado a todos os demais grupos. O consumo de carboidratos desse grupo também foi elevado quando comparado com os demais, enquanto os grupos que consumiram dieta hiperlipídica apresentaram reduzido consumo desse macronutriente, quando comparados ao grupo controle, NPNL. O consumo de proteínas do grupo LPNL também foi mais elevado na comparação com todos os grupos. O consumo de lipídios dos grupos NPHL e LPHL foi maior que o dos grupos NPNL e NPHL, como era esperado, contudo, LPNL também teve maior consumo de lipídios do que o grupo controle. Mesmo consumindo uma dieta hiperlipídica, os grupos NPHL e LPHL consumiram menos calorias do que o grupo LPNL, que também consumiu maior quantidade de carboidratos, proteínas e calorias que o grupo controle (NPNL). Estes resultados sugerem que a desnutrição induziu uma possível hiperfagia nas proles, porém, essa alteração foi revertida com o consumo de dieta hiperlipídica.

Tabela 4 – Acompanhamento do consumo alimentar

| <i>Dias de vida</i> | <i>Consumo alimentar e de macronutrientes (g/100g de peso)</i> | <i>NPNL</i> | <i>NPHL</i> | <i>LPNL</i> | <i>LPHL</i> | <i>Valor de P</i> |
|---------------------|--|------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| 21 a 30 | Dieta | 125,1 \pm 9,8 | 104,9 \pm 6,8 | 171,2 \pm 9,6 ^{#+} | 104,8 \pm 3,1 | <0,0001 |
| | Carboidratos | 85,8 \pm 6,7 | 60,5 \pm 3,9* | 117,4 \pm 6,6* [#] | 60,5 \pm 1,8* ^{&} | <0,0001 |
| | Proteínas | 23,3 \pm 1,8 | 23,6 \pm 1,5 | 31,8 \pm 1,8* ^{#+} | 23,6 \pm 0,7 | <0,0003 |
| | Lipídios | 7,6 \pm 0,6 | 16,1 \pm 1,0* ^{&} | 10,4 \pm 0,6* | 16,0 \pm 0,5* ^{&} | <0,0001 |
| | Calorias | 450,4 \pm 35,4 | 480,9 \pm 31,2 | 616,3 \pm 34,7* ^{#+} | 480,5 \pm 14,23 | 0,0010 |

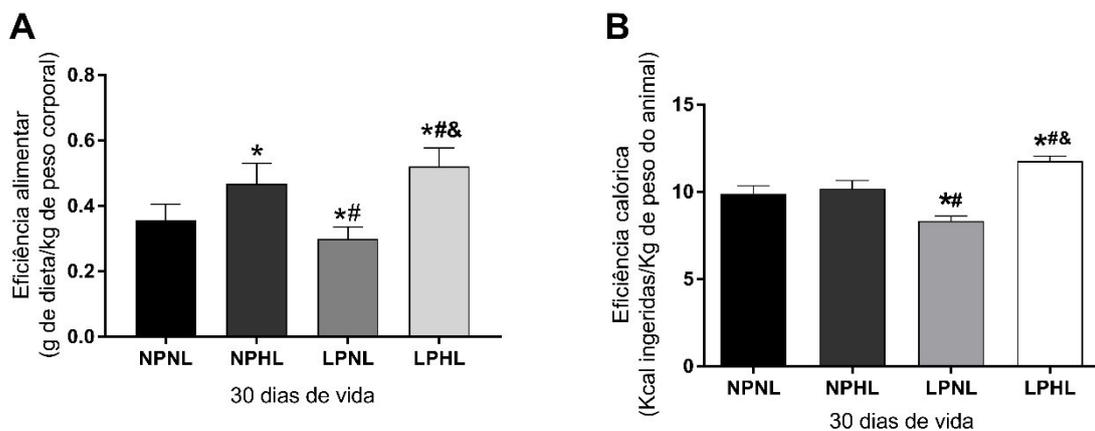
Fonte: MELLO, A. P. F. A. C., 2018.

O consumo foi quantificado a partir do desmame (21d), momento em que os animais passaram a receber dietas normoproteica/normolipídica ou hiperlipídica, formando quatro grupos: Controle-NPNL - grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole recebeu dieta normoproteica/normolipídica (n=12); NPHL - grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=10); LPNL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta normoproteica/normolipídica (n=14); LPHL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=12), e quantificado em consumo total de dieta no período, até 30d. Os dados estão expressos em média \pm SEM e foram analisados por one-way ANOVA seguido de pós teste de Newman-Keuls para $p < 0,05$. (*) quando comparado ao Controle-NPNL; (#) quando comparado a NPHL; (&) quando comparado a LPNL (+) quando comparado a LPHL.

5.4 Eficiência alimentar

Aos 30 dias de vida, o grupo LPHL apresentou maior coeficiente de eficiência alimentar quando comparado aos demais grupos [Gráfico 3(A)], e o grupo NPHL apresentou maior coeficiente, apenas quando comparado ao controle, NPNL (NPNL= $0,36 \pm 0,02$; NPHL= $0,47 \pm 0,02$; LPNL= $0,30 \pm 0,01$; LPHL= $0,52 \pm 0,02$; $p < 0,0001$). Ao avaliarmos a eficiência calórica [Gráfico 3(B)], mais uma vez o grupo LPHL apresenta maior coeficiente quando comparado aos demais grupos (NPNL= $9,9 \pm 0,4$; NPHL= $10,2 \pm 0,5$; LPNL= $8,3 \pm 0,3$; LPHL= $11,8 \pm 0,3$; $p < 0,0001$), demonstrando que a dieta hiperlipídica acentua a conversão de alimento em crescimento e ganho de peso em animais desnutridos. Entretanto, a dieta normoproteica/normolipídica não produz esse efeito no grupo desnutrido, que se mantém com déficit de eficiência tanto alimentar quanto calórica, quando comparado aos grupos NPNL e NPHL.

Gráfico 3 - Acompanhamento da eficiência alimentar e calórica



Fonte: MELLO, A. P. F. A. C., 2018.

Em (A) eficiência alimentar calculada a partir do consumo de dieta e em (B), calculada a partir do consumo calórico das proles, referentes ao período pós-desmame até 30d. Foram formados quatro grupos: Controle-NPNL - grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole recebeu dieta normoproteica/normolipídica (n=12); NPHL- grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=10); LPNL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta normoproteica/normolipídica (n=14); LPHL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=12). Em (B), (D) e (F) respectivas medidas pós-desmame, avaliadas entre 22 e 30d. Os dados estão expressos em média \pm SEM e foram analisados por T-test não pareado durante a lactação, e por one-way ANOVA seguido de pós teste de Newman-Keuls ou Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunns, para $p < 0,05$. (*) quando comparado ao Controle-NPNL; (#) quando comparado a NPHL; (&) quando comparado a LPNL.

5.5 Parâmetros bioquímicos

Podemos acompanhar na Tabela 5, os efeitos da manipulação nutricional sobre os parâmetros bioquímicos. Aos 21 dias de vida, como esperado, a desnutrição promoveu redução do conteúdo sérico de albuminas e proteínas totais no grupo LP. O VLDL também apresentou redução, enquanto o colesterol foi aumentado em LP, quando comparado a NP. Aos 30 dias de vida, o conteúdo de albuminas do grupo LPHL ainda não havia se regularizado, apresentando-se reduzido, bem como a glicose sérica, a comparação com NPNL e NPHL. A dieta hiperlipídica favoreceu o aumento do colesterol, enquanto reduziu os níveis de triglicerídeos no grupo LPHL, na comparação com LPNL. A desnutrição promoveu aumento do VLDL no grupo LPNL, quando comparado a ambos os grupos que consumiram dieta hiperlipídica (NPHL e LPHL).

Tabela 5 – Acompanhamento dos parâmetros bioquímicos

| <i>Dias de vida</i> | <i>Parâmetros bioquímicos</i> | | | | | <i>Valor de P</i> |
|---------------------|-------------------------------|-------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|
| | | <i>NP</i> | <i>LP</i> | | | |
| 21 | Proteínas totais | 5,01±0,06 | 4,70±0,06 [‡] | | | <0,0001 |
| | Albumina | 3,97±0,05 | 3,38±0,03 [‡] | | | <0,0001 |
| | Glicose | 112,30±2,53 | 117,00±4,48 | | | 0,4241 |
| | Colesterol | 130,5±3,66 | 149,6±5,99 [‡] | | | 0,0188 |
| | VLDL | 25,93±1,68 | 21,36±1,43 [‡] | | | 0,0306 |
| | Triglicerídeos | 145,90±9,93 | 132,80±9,44 | | | 0,2168 |
| 30 | | <i>NPNL</i> | <i>NPHL</i> | <i>LPNL</i> | <i>LPHL</i> | |
| | Proteínas totais | 4,71±0,15 | 4,93±0,11 | 4,98±0,09 | 4,94±0,13 | 0,4619 |
| | Albumina | 4,19±0,04 | 4,23±0,05 | 4,10±0,04 | 4,01±0,06 ^{*#} | 0,0084 |
| | Glicose | 107,4±6,08 | 113,1±7,40 | 83,91±2,86 | 80,11±4,72 ^{*#} | 0,0023 |
| | Colesterol | 120,8±4,73 | 120,9±4,78 | 110,8±4,31 | 130,2±4,86 ^{&} | 0,0458 |
| | VLDL | 45,91±3,93 | 38,61±4,40 | 60,65±3,82 ^{#+} | 39,51±4,39 | 0,0014 |
| | Triglicerídeos | 211,5±20,81 | 197,4±30,52 | 288,2±25,90 | 183,9±24,36 ^{&} | 0,0306 |

Fonte: MELLO, A. P. F. A. C., 2018.

O dados foram coletados ao desmame (21d), momento em que os animais passaram a receber dietas normoproteica/normolipídica ou hiperlipídica, formando quatro grupos: Controle-NPNL - grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole recebeu dieta normoproteica/normolipídica (n=12); NPHL - grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=10); LPNL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta normoproteica/normolipídica (n=14); LPHL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=12), e aos 30d. Os dados estão expressos em média ± SEM e foram analisados por one-way ANOVA seguido de pós teste de Newman-Keuls para p<0,05. (‡) quando comparado ao grupo NP; (*) quando comparado ao Controle-NPNL; (#) quando comparado a NPHL; (+) quando comparado a LPHL. Durante a lactação, NP teve n=41 e LP, n=38.

5.6 Parâmetros ventilatórios

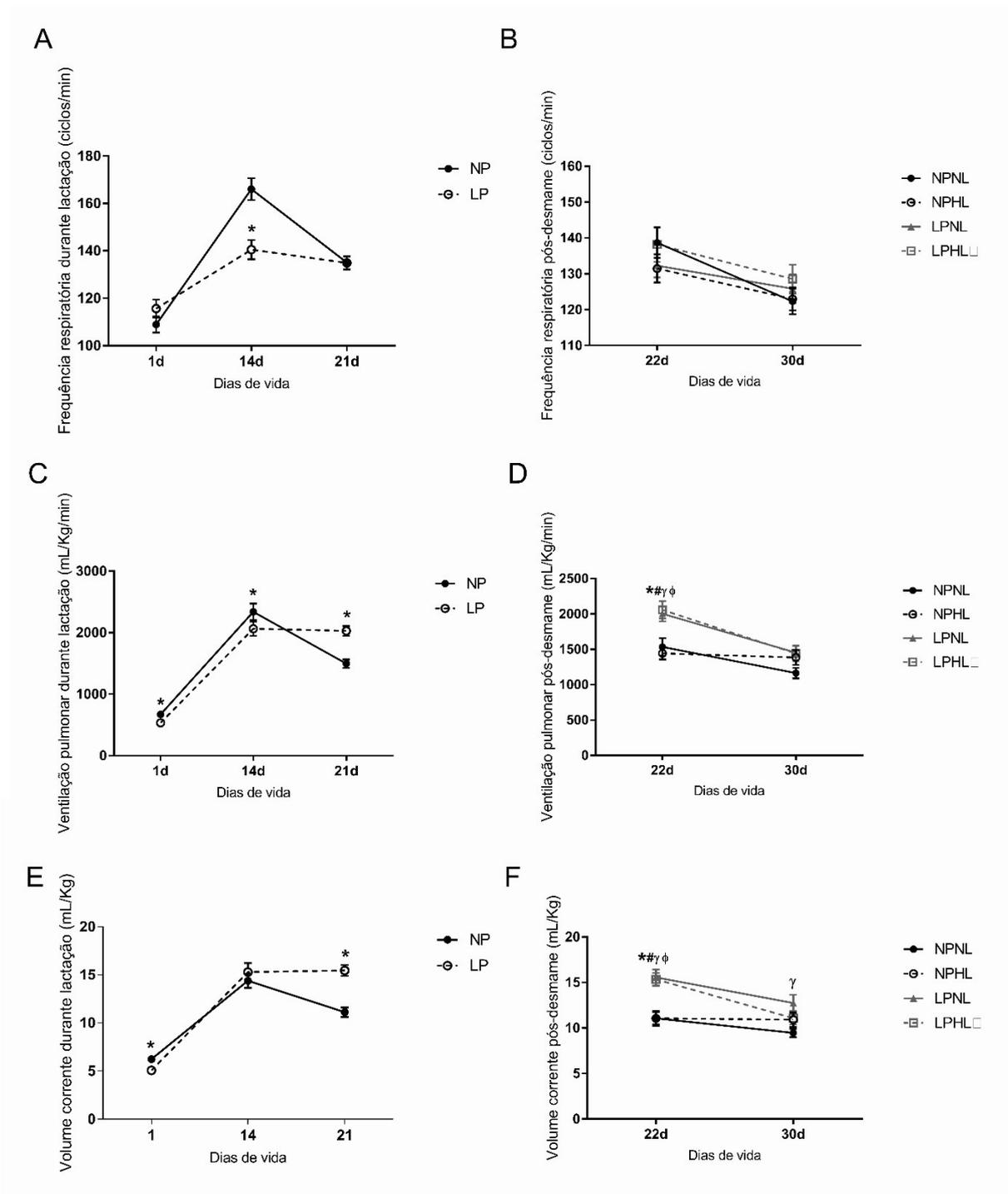
As repercussões da desnutrição e da transição nutricional sobre a frequência respiratória, a ventilação pulmonar e sobre o volume corrente das proles podem ser acompanhadas no Gráfico 4, onde observamos a frequência respiratória durante a fase de lactação [Gráfico 4(A)]. Foi possível perceber que a desnutrição promoveu redução pontual desse parâmetro apenas aos 14d (NP= $166,0 \pm 4,7$; LP= $140,5 \pm 4,1$ ciclos/min; $p < 0,0001$), não demonstrando diferença nas demais idades avaliadas [(1d: NP= $108,9 \pm 3,4$; NL= $115,6 \pm 3,9$ ciclos/min; $p = 0,1860$), (21d: NP= $135,0 \pm 2,8$; LP= $134,9 \pm 2,8$ ciclos/min; $p = 0,9819$). O consumo de dieta hiperlipídica no período pós-desmame [Gráfico 4(B)], também não promoveu alterações na frequência respiratória (22d: NPNL= $138,8 \pm 4,0$; NPHL= $131,5 \pm 3,9$; LPNP= $132,2 \pm 3,3$; LPHL= $138,2 \pm 4,9$ ciclos/min; $p = 0,8442$), não havendo diferença entre os grupos em nenhuma das idades avaliadas (30d: NPNL= $122,3 \pm 3,6$; NPHL= $123,0 \pm 3,2$; LPNP= $125,9 \pm 4,1$; LPHL= $128,6 \pm 4,0$ ciclos/min; $p = 0,6324$).

Analisando a ventilação pulmonar durante a lactação [Gráfico 4(C)], observamos que esse parâmetro foi bastante influenciado pela desnutrição, onde o grupo LP apresentou valores reduzidos no 1º (NP= $670,8 \pm 35,3$; LP= $534,4 \pm 31,0$ ml/Kg/min; $p = 0,0192$) e no 14º dia de vida (NP= $2340,0 \pm 135,7$; LP= $2065,0 \pm 119,1$ ml/Kg/min; $p = 0,0327$), e demonstrou uma elevação aos 21 dias de vida (NP= $1496,0 \pm 71,0$; LP= $2028,0 \pm 80,1$ ml/Kg/min; $p < 0,0001$). Ao desmame [Gráfico 4(D)], os grupos originados de mães desnutridas, LPNL e LPHL, mantiveram ventilação pulmonar superior quando comparados a NPNL e NPHL (NPNL= 1554 ± 116 ; NPHL= 1443 ± 85 ; LPNP= 2002 ± 108 ; LPHL= 2058 ± 123 ml/Kg/min; $p = 0,0002$), porém, esse resultado não se manteve aos 30 dias, quando não foi observada diferença entre os grupos (NPNL= 1164 ± 76 ; NPHL= 1384 ± 105 ; LPNL= 1454 ± 106 ; LPHL= 1442 ± 110 ml/Kg/min; $p = 0,1632$).

A respeito do volume corrente durante a lactação [Gráfico 4(E)], podemos observar que o grupo LP apresenta valores reduzidos no 1º dia de vida (NP= $6,2 \pm 0,3$; LP= $5,1 \pm 0,2$ mL/Kg; $p = 0,0023$), que são normalizados aos 14 dias (NP= $14,4 \pm 0,7$; LP= $15,3 \pm 1,0$ mL/Kg; $p = 0,1443$) e que superam os valores do grupo NP aos 21 dias (NP= $11,1 \pm 0,5$; LP= $15,5 \pm 0,6$ mL/Kg; $p < 0,0001$). As análises pós-desmame [Gráfico 4(F)] demonstraram que ambos os grupos originados de mães desnutridas iniciam o período pós-desmame com volume corrente elevado quando ambos são comparados tanto a NPNL quanto a NPHL (NPNL= $11,1 \pm 0,8$; NPHL= $11,1 \pm 0,7$; LPNL= $15,1 \pm 0,8$; LPHL= $15,3 \pm 0,7$ mL/Kg; $p < 0,0001$).

Contudo, aos 30 dias, apenas o grupo LPNL permaneceu com valores elevados, quando comparado ao controle NPNL (NPNL= $9,5 \pm 0,5$; NPHL= $10,9 \pm 0,8$; LPNL= $12,7 \pm 0,9$; LPHP= $11,1 \pm 0,7$ mL/Kg; $p = 0,0294$).

Gráfico 4 - Acompanhamento dos parâmetros ventilatórios



Em (A) frequência respiratória, (C) ventilação pulmonar e (E) volume corrente durante a lactação (até 21d, momento em que os animais passaram a receber dietas normoproteica/normolipídica ou hiperlipídica). Foram formados quatro grupos: Controle-NPNL - grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole recebeu dieta normoproteica/normolipídica (n=12); NPHL- grupo cuja mãe recebeu dieta normoproteica e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=10); LPNL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta normoproteica/normolipídica (n=14); LPHL - grupo cuja mãe foi submetida à desnutrição e que a prole passou a receber dieta hiperlipídica (n=12). Em (B), (D) e (F) respectivas medidas pós-desmame, avaliadas entre 22 e 30d. Os dados estão expressos em média \pm SEM e foram analisados por T-test não pareado durante a lactação, e por one-way ANOVA seguido de pós teste de Newman-Keuls ou Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunns, para $p < 0,05$. (*) LP quando comparado a NP (lactação) / LPHL quando comparado a NPNL (pós-desmame); (#) LPHL quando comparado a NPHL; (γ) LPNL quando comparado a NPNL; (ϕ) LPNL quando comparado a NPHL.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, nós avaliamos os efeitos do consumo de dietas hiperlipídicas sobre o ganho ponderal, o crescimento somático e os parâmetros bioquímicos e respiratórios de ratos submetidos à desnutrição proteica perinatal, buscando compreender os mecanismos desencadeados por uma dupla carga nutricional imputada em estágios críticos do desenvolvimento, como ocorre na transição nutricional. A literatura científica tem evidenciado que insultos nutricionais promovem respostas fenotípicas com o intuito de manter a homeostase e o funcionamento prioritário de órgãos vitais, com o objetivo de garantir a sobrevivência do indivíduo (GERAGHTY *et al.*, 2016).

Durante a lactação, as proles desnutridas mantiveram peso corporal e ganho ponderal inferior. Esse achado é amplamente corroborado pela literatura, tanto em estudos antigos quanto recentes (MELLOR; MURAY, 1982; BARKER, 2001; ALVES *et al.*, 2008; SOUZA *et al.*, 2009; NASCIMENTO *et al.*, 2013; LUZ NETO, 2014 *apud* SEERGES, 1937;). Durante os estágios críticos do desenvolvimento, o transporte placentário de aminoácidos em ratas gestantes submetidas à dieta hipoproteica encontra-se reduzido ao final da última semana de gestação (JANSSON *et al.*, 2006). Em murinos, a terceira semana de gestação exerce uma maior influência no crescimento corporal das proles, logo, esse fator pode se configurar como um determinante para filhotes com menor peso e tamanho corporal no pós-natal, por regulação inibitória dos fatores de crescimento (SAWAYA; LEANDRO; WAITZBERG, 2018).

Outro aspecto, evidenciado na literatura, é a menor capacidade de sucção observada em proles submetidas à desnutrição (PINE *et al.*, 1994), que pode acarretar em redução do aporte calórico, desfavorecendo, também, a ativação de fatores de crescimento. Estudos como o de Black *et al.* (2013) sugerem que em estados *carenciais*, os órgãos vitais são metabolicamente prioritários, o que induziria a um menor crescimento corporal em detrimento da manutenção de órgãos como o cérebro, coração e fígado. Associados, a redução do conteúdo proteico no leite materno (JANSSON *et al.*, 2006) e o menor aporte energético provocado por uma lactação deficiente (PINE *et al.*, 1994), podem colaborar para a manutenção de uma menor massa e comprimento corporal dos animais até 21 dias, refletida também pelo ganho ponderal inferior.

Aos 30 dias de vida, pudemos observar uma modificação no perfil murinométrico dos grupos experimentais: a manutenção de uma massa corporal inferior dos filhotes oriundos de mães desnutridas, mesmo diante de um consumo alimentar e calórico aumentado no grupo

LPNL, e após o consumo de dieta hiperlipídica pelo grupo LPHL, demonstrou que a normalização do estado nutricional não responde imediatamente à normalização do conteúdo da dieta. Esses achados corroboram com os dados de Silva *et al* (2013), que identificaram manutenção do baixo peso corporal e hiperfagia em animais submetidos à desnutrição perinatal. Este resultado pode estar relacionado ao aumento na expressão de peptídeos orexigênicos como o Neuropeptídeo Y e o Agouti, que atuam aumentando a ingestão e inibindo a saciedade, o que acarretaria em aumento do consumo alimentar (OROZCO-SOLIS *et al.*, 2009). Ao mesmo tempo, a desnutrição induz a redução de fatores de crescimento e da sensibilidade à insulina (KHATTABI *et al.*, 2003), o que colaboraria para a manutenção do peso corporal, com redução de massa gorda e magra. Porém, embora não tenha atingido o peso corporal do grupo controle, aos 30 dias de vida, o ganho ponderal dos animais que sofreram a desnutrição foi aumentado, demonstrando que existe, após um período de adaptação, uma maior suscetibilidade ao ganho de peso após normalização do aporte nutricional, o chamado “*catch up*” (WELLS, 2007).

A introdução da dieta hiperlipídica pós-desmame alterou o padrão alimentar dos animais desnutridos, que passaram a exibir consumo semelhante ao controle. Estudos demonstram que dietas hiperlipídicas induzem a saciedade em roedores, em resposta ao maior aporte calórico e a uma melhoria na capacidade de armazenamento energético (HILL; MELANSON; WYATTET, 2000; HARIRI; THIBAUT, 2010). O coeficiente de eficiência alimentar corroborou tanto com os dados de consumo quanto de crescimento, demonstrando que animais alimentados com dieta rica em gorduras apresentam maior capacidade de conversão de alimento em peso corporal. Esse resultado pode ser justificado pelo aumento da expressão de peptídeos anorexigênicos induzidos pela leptina, com o objetivo de controlar o ganho de peso corporal (LEVIN; DUNN-MEYNELL, 2002). O grupo LPNL, apesar de um maior ganho ponderal, não demonstrou o mesmo comportamento quando relacionado à eficiência alimentar, assim como o grupo NPHL, evidenciando que a resposta aguda à dieta hiperlipídica é mais pronunciada em animais desnutridos.

O crescimento e aumento do peso corporal são intermediados por uma série de cascatas ativadas por hormônios, como a insulina, que por sua vez, ativam vias e fatores de transcrição fundamentais à síntese proteica e para o crescimento e desenvolvimento de tecidos, como o IGF-1 e mTOR (SAWAYA, LEANDRO; WAITZBERG, 2018). A desnutrição, com o objetivo de garantir o suprimento energético dos tecidos vitais parece induzir uma sensibilidade reduzida para a captação de insulina, uma vez que o tecido nervoso

tem esse substrato como primordial para seu funcionamento, ao passo que otimiza os sistemas de oxidação de gorduras (JOUSSE *et al.*, 2014).

A dieta hipoproteica, oferecida durante a gestação e lactação, possui aproximadamente 27% a mais de carboidratos do que a dieta hiperlipídica, oferecida no pós-desmame. Se considerarmos, então, o ponto de vista da programação metabólica, podemos supor que essa maior disponibilidade de glicose poderia não favorecer o desenvolvimento de um sistema de captação eficiente a nível periférico, para priorizar órgãos que se nutrem exclusivamente/prioritariamente desse substrato.

Em experimentos realizados pelo nosso grupo (ainda não publicados), com dados coletados aos 90 dias de vida, o peso do fígado de ambos os grupos que foram desnutridos foi elevado, quando comparado aos grupos, demonstrando que pode haver, de fato, um favorecimento energético/proteico para tecidos e órgãos vitais. Ao mesmo tempo, a otimização do sistema oxidativo e da funcionalidade mitocondrial (JOUSSE *et al.*, 2014) garantiria a geração de energia necessária, através da beta-oxidação: outros dados ainda não publicados pelo nosso grupo, identificaram aumento da enzima beta-had, que compõe o sistema oxidativo, sugerindo um possível aumento da oxidação de lipídios. Esses mecanismos, funcionando juntos, evitariam a entrada das proteínas no metabolismo energético e poupariam reservas para a síntese proteica.

Dessa maneira, o aumento dos ácidos graxos na dieta hiperlipídica, auxiliado por um sistema oxidativo mais eficiente (JOUSSE *et al.*, 2014) poderiam justificar o maior tamanho corporal do grupo LPHL em relação ao seu controle desnutrido: um maior aporte calórico advindo dos lipídios pode favorecer a uma maior economia de proteínas para serem utilizadas na síntese proteica durante o período de crescimento. Dados ainda não publicados pelo nosso grupo registram que a médio prazo, 90 dias de vida, todos os parâmetros bioquímicos analisados, referentes à homeostase lipídica estão normalizados. O que sugere que, de fato, o sistema oxidativo de lipídios pode ser mais eficiente nos animais desnutridos, e isso favoreceu a homeostase mesmo no grupo LPHL. Contudo, essa ferramenta pode ter acarretado um desbalanço oxidativo favorecido pelo excesso de oxidação lipídica, também registrado em resultados ainda não publicados pelo nosso grupo.

A análise dos parâmetros bioquímicos ao final da lactação, demonstrou que o grupo desnutrido apresentou conteúdo sérico de proteínas e albuminas reduzido, quando comparado ao grupo normonutrido. Esse achado é esperado, uma vez que o aporte reduzido de proteínas em períodos críticos do desenvolvimento, acarreta em menores níveis de proteínas séricas ao organismo, assim como de albuminas (TOVAR *et al.*, 1998), que são protegidas de

mobilização tecidual para garantia da homeostase hepática. A desnutrição também afetou os níveis séricos de colesterol, que foram elevados. Resultado semelhante foi identificado por Sohi e *et al* (2011), que atribuíram essa elevação a alterações epigenéticas as quais induziram redução na proteína 7 α -hidroxilase (Cyp7a1), que por sua vez atua na conversão do colesterol em ácidos biliares, no fígado. Nesse estudo, realizado com camundongos, os animais que sofreram desnutrição apresentaram diminuição do recrutamento de RNA polimerase II na área promotora da Cyp7a1, promovendo uma menor transcrição dessa proteína (SOHI *et al.*, 2011). Isso poderia representar um mecanismo de proteção para garantia da gênese de lipoproteínas que carregam ácidos graxos dietéticos e endógenos, mantendo os lipídios como substrato energético de maior disponibilidade.

Aos 30 dias, os grupos de mães desnutridas apresentaram regularização do conteúdo de proteínas totais quando comparados aos grupos controle e NPHL, porém o conteúdo de albuminas permaneceu inferior em LPHL. Isso demonstra que o consumo de dieta hiperlipídica induziu a uma redução desse marcador em proles desnutridas. Esse resultado pode estar relacionado ao maior crescimento corporal, observado no grupo LPHL, que pode ter acarretado em conversão de albumina para o crescimento de tecidos, mas esta sugestão não está esclarecida pela literatura, necessitando de maiores estudos.

Os níveis séricos de colesterol do grupo LPHL, aos 30 dias, permaneceram aumentados, conforme discutido nos resultados aos 21 dias. Enquanto isso, o grupo LPNL apresentou elevação dos triglicerídeos séricos. Essa alteração pode estar relacionada à hiperexpressão de lipases lipoproteicas, pela qual a desnutrição materna durante a gestação pode levar a um aumento dos triglicerídeos hepáticos das proles, através de alterações na regulação transcricional e epigenética do gene das lipases lipoprotéicas, promovendo aumento da fosforilação das perilipinas no tecido adiposo, o que pode acarretar aumento da reesterificação dos ácidos graxos a triacilgliceróis (ZHU *et al.*, 2016).

Nossos achados a respeito da bioquímica lipídica apontam que as modificações nas enzimas relacionadas ao colesterol e triglicerídeos, induzidas pela desnutrição, não foram reparadas após a oferta adequada de proteínas e que algumas adaptações à desnutrição foram agravadas pelo consumo de dieta hiperlipídica, a curto prazo. O fato de o grupo LPNL não apresentar o mesmo comportamento do grupo LPHL, apesar de receber o mesmo insulto perinatal, pode ser devido ao conteúdo normal de lipídios na dieta pós-natal e a normalização do conteúdo de albumina, facilitando o transporte de ácidos graxos livres. Os grupos NPNL e NPHL não demonstraram diferença entre si, indicando metabolismo fisiologicamente em

homeostase, evidenciando a maior suscetibilidade à dieta hiperlipídica, advinda da desnutrição.

As alterações ventilatórias identificadas durante a lactação se assemelham às publicações anteriores de nosso grupo, as quais indicam que animais provenientes de mães desnutridas apresentam parâmetros ventilatórios elevados em comparação com normonutridos. Isso pode estar relacionado a uma hiperresponsividade dos quimiorreceptores periféricos às alterações nas concentrações de oxigênio/gás carbônico (ALVES *et al.*, 2013). Aos 30 dias de vida, a diferença se mantém apenas entre os grupos NPNL e LPNL, e somente com relação ao volume corrente que se apresenta elevado nesse grupo. A diferença entre os resultados obtidos anteriormente por nosso grupo e os resultados deste trabalho podem estar relacionados às diferentes dietas controle utilizadas: o trabalho de ALVES *et al.* (2013) utilizou dieta padrão para roedores (labina), cuja proteína é principalmente oriunda de fontes vegetais. No presente estudo utilizamos dieta padrão baseada na AIN-93, à base de caseína, com alto valor biológico. Essa diferença inviabiliza comparações diretas entre os resultados destes dois estudos.

Nossos resultados sugerem que a dieta hiperlipídica, diferentemente do que ocorreu com os animais desnutridos que consumiram dieta NL, pode favorecer a normalização de alterações ventilatórias promovidas pela desnutrição e isso pode estar relacionado ao menor coeficiente respiratório de dietas ricas em lipídios, uma vez que essas reduzem as concentrações de gás carbônico no organismo (CAI *et al.*, 2003). Esse efeito sobre o gás carbônico pode ter atenuado a ativação dos quimiorreceptores periféricos no grupo LPHL, que manteria a resposta simpática normalizada, justificando a ausência de alterações significativas nos parâmetros ventilatórios, tanto em comparação com o grupo controle quanto com NPHL.

Estudos sobre doenças respiratórias, como a doença obstrutiva pulmonar crônica (DPOC), asma, apnéia do sono e síndrome da hipoventilação relacionada à obesidade, têm avaliado a correlação entre alterações ventilatórias, com hipercapnia, hipoxemia e controle prejudicado da quimiossensibilidade periférica, às perturbações no metabolismo e fisiologia da leptina, (TAKABATAKE *et al.*, 1999; CREUTZBERG *et al.*, 2000; VERBRAECKEN; MCNICHOLAS, 2013; KHAN; AWAN, 2016) um potente estimulador do corpo carotídeo para alterações metabólicas e ventilatórias (RIBEIRO *et al.*, 2013).

Ribeiro *et al.* (2013) identificaram que o aumento nas concentrações de leptina, promovidas pelo consumo de dietas hiperlipídicas, produzem sensibilidade seletiva do corpo carotídeo a esse hormônio e que isso parece estar relacionado a uma redução da quimiossensibilidade periférica e do controle ventilatório. A análise das concentrações de

leptina foi uma limitação de nosso estudo. Contudo, o aumento do consumo de lipídios é sabidamente capaz de elevar as concentrações séricas desse hormônio (HARIRI; THIBAUT, 2010), nos levando a supor que seus efeitos parecem estar atenuados nos animais desnutridos que receberam dieta hiperlipídica. Isso pode ter acarretado uma redução da sensibilidade exacerbada à hipóxia, identificada anteriormente em animais desnutridos (ALVES *et al*, 2013). Contudo, o tempo de exposição à dieta, utilizado em nosso estudo, pode não ter sido suficiente para induzir alterações fisiologicamente significativas, e a compreensão das alterações encontradas necessitam de observação a mais longo prazo, para inferências mais assertivas.

O desenvolvimento plástico tem demonstrado a existência de amplas janelas críticas para alterações no organismo, que advém de alterações somáticas, bioquímicas, ventilatórias, dentre outras, que podem ter origem em modificações a nível nutrigenômico, epigenético, metabolômico e/ou proteômico. Desvendar os caminhos que se iniciam na nutrição e culminar em adaptações fenotípicas depende de uma série de observações que partem do nível macroscópico e aprofundam-se sucessivamente. Nosso estudo busca observar os efeitos da transição nutricional em outras fases da vida, como ao final do período de desenvolvimento (90 dias de vida). O grupo vislumbra, agora, observar a progressão dessa transição ao envelhecimento, investigando, também, modulações transcricionais e epigenéticas. Deste modo, buscamos compreender o que é plástico e o que é apenas elástico nas respostas fenotípicas à transição nutricional.

7 CONCLUSÃO

Diante de nossos resultados, podemos concluir que o modelo de transição nutricional utilizado em nosso estudo, não foi capaz de promover alterações respiratórias ou morfológicas significativas, mantendo o déficit de peso e tamanho corporal dos animais desnutridos. Contudo, houve acentuação do ganho ponderal e do crescimento somático, mesmo sem aumento do consumo alimentar, evidenciando um “*catch up*”. Os parâmetros bioquímicos foram influenciados pela transição, mas apenas o colesterol apresentou resposta deletéria, com elevação dos níveis séricos, ao passo que houve redução do conteúdo de glicose, albuminas, e normalização das proteínas totais, VLDL e triglicerídeos, que haviam sido alterados pela desnutrição.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, Asnawi. The Double Burden of Undernutrition and Overnutrition in Developing Countries: an Update. **Current Obesity Reports**, Philadelphia, v. 4, n. 3, p.337-349, 8 jul. 2015.
- ADAIR, Linda S.; COLE, Tim J. Rapid Child Growth Raises Blood Pressure in Adolescent Boys Who Were Thin at Birth. **Hypertension**, Dallas, v. 41, n. 3, p.451-456, mar. 2003.
- ALHEIROS-LIRA, Maria Cláudia *et al.* Effects of high-fat diet on somatic growth, metabolic parameters and function of peritoneal macrophages of young rats submitted to a maternal low-protein diet. **British Journal Of Nutrition**, Oxon-UK, v. 117, n. 06, p.796-803, mar. 2017.
- ALVES, Alessandra P.; DÂMASO, Ana R.; DAL PAI, Vitalino. Efeito da desnutrição protéica pré e pós-natal sobre a morfologia, a diferenciação e o metabolismo do tecido muscular estriado esquelético em ratos. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 84, n. 3, p. 264-271, 2008.
- ALVES, José Luiz de Brito *et al.* Short- and long-term effects of a maternal low-protein diet on ventilation, O₂/CO₂ chemoreception and arterial blood pressure in male rat offspring. **British Journal Of Nutrition**, Cambridge, v. 111, n. 04, p.606-615, 23 set. 2013. Cambridge University Press (CUP).
- ALVES, José Luiz de Brito *et al.* Short- and long-term effects of a maternal low-protein diet on ventilation, O₂/CO₂ chemoreception and arterial blood pressure in male rat offspring. **British Journal Of Nutrition**, Cambridge, v. 111, n. 04, p.606-615, 23 set. 2013. Cambridge University Press (CUP).
- ALVES, José Luiz de Brito *et al.* Transcriptional response of skeletal muscle to a low protein perinatal diet in rat offspring at different ages: The role of key enzymes of glucose-fatty acid oxidation. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, New York, v. 41, p.117-123, mar. 2017. Elsevier BV.
- AUBIN, M.-c. *et al.* Female Rats Fed a High-Fat Diet Were Associated with Vascular Dysfunction and Cardiac Fibrosis in the Absence of Overt Obesity and Hyperlipidemia: Therapeutic Potential of Resveratrol. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 325, n. 3, p.961-968, 27 fev. 2008. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).
- BAKER, D. H. Animal Models in Nutrition Research. **The Journal Of Nutrition**, Rockville, v. 138, n. 2, p.391-396, 1 fev. 2008. Oxford University Press (OUP).
- BARKER, D. J. P.. The origins of the developmental origins theory. **Journal Of Internal Medicine**, Oxford, v. 261, n. 5, p.412-417, maio 2007. Wiley.
- BARKER, D. J. P.; OSMOND, C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. **British Medical Journal**, Southampton, v. 293, p.1271-1275, 15 nov. 1986..

BARROS, M.a.v. *et al.* Maternal low-protein diet induces changes in the cardiovascular autonomic modulation in male rat offspring. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, Amsterdam, v. 25, n. 1, p.123-130, jan. 2015. Elsevier BV.

BASSI, M. *et al.* Activation of the brain melanocortin system is required for leptin-induced modulation of chemorespiratory function. **Acta Physiologica**, Oxford, v. 213, n. 4, p.893-901, 30 set. 2014. Wiley.

BASSI, Mirian *et al.* Central leptin replacement enhances chemorespiratory responses in leptin-deficient mice independent of changes in body weight. **Pflügers Archiv - European Journal Of Physiology**, Berlin, v. 464, n. 2, p.145-153, 15 maio 2012. Springer Nature.

BATISTA FILHO, M.; BATISTA, L. V. Transição alimentar/ nutricional ou mutação antropológica? **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 62, p. 26-30, 2010.

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p.181-191, 2003. FapUNIFESP (SciELO).

BAYOL, Stéphanie *et al.* The influence of undernutrition during gestation on skeletal muscle cellularity and on the expression of genes that control muscle growth. **British Journal Of Nutrition**, Wallingford, v. 91, n. 03, p.331-339, mar. 2004. Cambridge University Press (CUP).

BENTO-SANTOS, A., *et al.* Desnutrição perinatal e o controle hipotalâmico do comportamento alimentar e do metabolismo do músculo esquelético. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 25, n. 3, p.403-413, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO).

BHARGAVA, S. K. *et al.* Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. **New England Journal Of Medicine**, Boston, v. 350, n. 9, p.865-875, 26 fev. 2004. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

BIRK, Ruth Z; REGAN, Karen S; BRANNON, Patsy M. Circulating leptin levels in newborn rats: a significant post- natal developmental effect, independent of dietary polyunsaturated fat levels. **Life Sciences**, Amsterdam, v. 73, n. 21, p.2761-2767, out. 2003. Elsevier BV.

BLACK, Robert *et al.* Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. **The Lancet**, London, v. 382, n. 9890, p.427-451, ago. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição – PNaN**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BURGEIRO, Ana *et al.* Glucose and Lipid Dysmetabolism in a Rat Model of Prediabetes Induced by a High-Sucrose Diet. **Nutrients**, Basel, v. 9, n. 6, p.1-17, 21 jun. 2017. MDPI AG.

CAI, Baiqiang *et al.* Effect of Supplementing a High-Fat, Low-Carbohydrate Enteral Formula in COPD Patients. **Nutrition**, Tarrytown, v. 19, n. 3, p.229-232, mar. 2003. Elsevier BV.

CAVALCANTE, Taisy Cinthia Ferro *et al.* 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, Basingstoke, v. 65, n. 8, p.989-993, 8 set. 2014. Informa UK Limited.

CAVALCANTE, Taisy Cinthia Ferro *et al.* Effects of a Westernized Diet on the Reflexes and Physical Maturation of Male Rat Offspring During the Perinatal Period. **Lipids**, Chicago, v. 48, n. 11, p.1157-1168, 18 set. 2013. Wiley.

CORREIA, Marcelo L. G.; RAHMOUNI, Kamal. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, Oxford, v. 8, n. 6, p.603-610, nov. 2006. Wiley.

CORRY, Dalila B.; TUCK, Michael L. Obesity, hypertension, and sympathetic nervous system activity. **Current Hypertension Reports**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.119-126, 1 mar. 1999.

COSTA-SILVA, João H. *et al.* New Insights on the Maternal Diet Induced-Hypertension: Potential Role of the Phenotypic Plasticity and Sympathetic-Respiratory Overactivity. **Frontiers In Physiology**, Lausanne, v. 6, p.1-6, 24 nov. 2015. Frontiers Media SA.

COSTA-SILVA, João H.; SIMÕES-ALVES, Aiany C.; FERNANDES, Mariana P.. Developmental Origins of Cardiometabolic Diseases: Role of the Maternal Diet. **Frontiers In Physiology**, Lausanne, v. 7, p.1-8, 16 nov. 2016. Frontiers Media SA.
<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2016.00504>.

CREUTZBERG, Eva c. *et al.* Disturbances in Leptin Metabolism Are Related to Energy Imbalance during Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, New York, v. 162, n. 4, p.1239-1245, out. 2000. American Thoracic Society.

DALVI, Prasad S. *et al.* Long-term metabolic effects of malnutrition: Liver steatosis and insulin resistance following early-life protein restriction. **Plos One**, San Francisco, v. 13, n. 7, p.1-22, 2 jul. 2018. Public Library of Science (PLOS).

DALZIEL, S. R *et al.* Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. **International Journal Of Epidemiology**, Oxford, v. 36, n. 4, p.907-915, 27 abr. 2007.

DICKINSON, H. *et al.* A review of fundamental principles for animal models of DOHaD research: an Australian perspective. **Journal Of Developmental Origins Of Health And Disease**, Cambridge, v. 7, n. 05, p.449-472, 30 set. 2016. Cambridge University Press (CUP).

ERIKSSON J.G., *et al.* Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. **BMJ**. London, 2001; v. 322; p. 49–53.

FALCÃO-TEBAS, Filipe *et al.* Maternal low-protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats. **British Journal Of Nutrition**, Cambridge, v. 107, n. 03, p.372-377, 4 jul. 2011. Cambridge University Press (CUP).

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **The State of Food Security and Nutrition in the World 2018: Building climate resilience for food security and nutrition**. Roma: IFAD; UNICEF; WFP; WHO; FAO, 2018. Disponível em: <http://www.fao.org/3/I9553EN/i9553en.pdf>. Acesso em: 25/11/2018.

FERRAZ, Marília F Isidro. **Efeitos do ambiente enriquecido sobre o comportamento alimentar de ratos adultos submetidos à desnutrição protéica perinatal**. 2014. 116 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Nutrição, Programa de Pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

FORSÉN, T. *et al.* Size at Birth, Growth in Childhood, and the Risk for Type 2 Diabetes. **Annals Of Internal Medicine**, Helsinki, v. 133, n. 3, p.176-182, 1 ago. 2000. American College of Physicians.

G, Aihua *et al.* Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD): Implications for health and nutritional issues among rural children in China. **Bioscience Trends**, Tokyo, v. 9, n. 2, p.82-87, 2015. International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA).

GAJDA, Angela M.; PELLIZZON, Michael A.; RICCI, Matthew R. Using Diet to Induce Metabolic Disease in Rodents. **Methods in Pharmacology and Toxicology**, New York, p.333-350, mar. 2017. Human Press

GERAGHTY, Aisling A. *et al.* Nutrition during Pregnancy Impacts Offspring's Epigenetic Status—Evidence from Human and Animal Studies. **Nutrition And Metabolic Insights**, New Zealand, v. 81, p.41-47, jan. 2015.

GLASTRAS, Sarah J. *et al.* Mouse Models of Diabetes, Obesity and Related Kidney Disease. **Plos One**, San Francisco, v. 11, n. 8, p.1-15, 31 ago. 2016. Public Library of Science (PLoS).

GLUCKMAN, P D; A HANSON, M. Developmental and epigenetic pathways to obesity: an evolutionary-developmental perspective. **International Journal Of Obesity**, London, v. 32, n. 7, p.62-71, dez. 2008. Springer Nature.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.. Developmental plasticity and human disease: research directions. **Journal Of Internal Medicine**, Oxford, v. 261, n. 5, p.461-471, maio 2007. Wiley.

HAN, Ruijun *et al.* Maternal low-protein diet up-regulates the neuropeptide Y system in visceral fat and leads to abdominal obesity and glucose intolerance in a sex- and time-specific manner. **The Faseb Journal**, Bethesda, v. 26, n. 8, p.3528-3536, ago. 2012. FASEB.

HARIRI, Niloofar; THIBAUT, Louise. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutrition Research Reviews**, Cambridge, v. 23, n. 02, p.270-299, 27 out. 2010. Cambridge University Press (CUP).

HARLAN, Shannon m. *et al.* Hypothalamic mTORC1 Signaling Controls Sympathetic Nerve Activity and Arterial Pressure and Mediates Leptin Effects. **Cell Metabolism**, Cambridge, v. 17, n. 4, p.599-606, abr. 2013. Elsevier BV.

HARLAN, Shannon M.; RAHMOUNI, Kamal. Neuroanatomical determinants of the sympathetic nerve responses evoked by leptin. **Clinical Autonomic Research**, Oxford, v. 23, n. 1, p.1-7, 20 jun. 2012. Springer Nature.

HAUGEN, A. C. *et al.* Evolution of DOHaD: the impact of environmental health sciences. **Journal Of Developmental Origins Of Health And Disease**, Cambridge, v. 6, n. 02, p.55-64, 4 dez. 2014. Cambridge University Press (CUP).

HILL, James O.; MELANSON, Edward L.; WYATT, Holly T.. Dietary Fat Intake and Regulation of Energy Balance: Implications for Obesity. **The Journal Of Nutrition**, Springfield, v. 130, n. 2, p.284-288, 1 fev. 2000. Oxford University Press (OUP).

HOEFEL, A. L. **Efeitos da dieta hiperlipídica com gordura saturada e monoinsaturada em parâmetros bioquímicos de ratos wistar**. 2011. 87 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Mestrado em Bioquímica, Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 2011.

HOFMAN, Paul L. *et al.* Prematurity and Programming: Are There Later Metabolic Sequelae? **Metabolic Syndrome And Related Disorders**, Larchmont, v. 4, n. 2, p.101-112, jun. 2006. Mary Ann Liebert Inc.

JAACKS, Lindsay M *et al.* Programming maternal and child overweight and obesity in the context of undernutrition: current evidence and key considerations for low- and middle-income countries. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 20, n. 07, p.1286-1296, 9 jan. 2017. Cambridge University Press (CUP).

José Luiz de Brito; COSTA-SILVA, João Henrique. Maternal protein malnutrition induced-hypertension: New evidence about the autonomic and respiratory dysfunctions and epigenetic mechanisms. **Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology**, Oxford, v. 45, n. 5, p.422-429, 21 dez. 2017. Wiley.

JOUSSE, Céline *et al.* Perinatal Protein Malnutrition Affects Mitochondrial Function in Adult and Results in a Resistance to High Fat Diet-Induced Obesity. **Plos One**, San Francisco, v. 9, n. 8, p.1-12, 13 ago. 2014. Public Library of Science (PLoS).

KAKIMOTO, Pâmela A.; KOWALTOWSKI, Alicia J.. Effects of high fat diets on rodent liver bioenergetics and oxidative imbalance. **Redox Biology**, Amsterdam, v. 8, p.216-225, ago. 2016. Elsevier BV.

KEDING, Gudrun. Nutrition Transition in Rural Tanzania and Kenya. **World Review Of Nutrition And Dietetics**, Basel, v. 115, p.68-81, 2016. S. Karger AG.

KHAN, Abdul Rehman; AWAN, Fazli Rabbi. Leptin Resistance: A Possible Interface Between Obesity and Pulmonary-Related Disorders. **International Journal Of Endocrinology And Metabolism**, Tehran, v. 14, n. 1, p.3-8, 12 fev. 2016. Kowsar Medical Institute.

KHATTABI, Ilham El *et al.* Isocaloric maternal low-protein diet alters IGF-I, IGFBPs, and hepatocyte proliferation in the fetal rat. **American Journal Of Physiology-endocrinology And Metabolism**, Bethesda, v. 285, n. 5, p.991-1000, nov. 2003. American Physiological Society.

KONO, Hiroshi *et al.* Protective Effects of Medium-Chain Triglycerides on the Liver and Gut in Rats Administered Endotoxin. **Annals Of Surgery**, Philadelphia, v. 237, n. 2, p.246-255, fev. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

KROKER-LOBOS, Maria F *et al.* The double burden of undernutrition and excess body weight in Mexico. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 100, n. 6, p.1652-1658, 29 out. 2014. Oxford University Press (OUP).

LANGLEY-EVANS, S. C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. **Journal Of Human Nutrition And Dietetics**, Oxford, v. 28, p.1-14, 31 jan. 2014. Wiley.

LANGLEY-EVANS, S. C.. Metabolic programming in pregnancy: studies in animal models. **Genes & Nutrition**, London, v. 2, n. 1, p.33-38, 19 set. 2007. Springer Nature.

LAW, C.M. *et al.* Fetal, Infant, and Childhood Growth and Adult Blood Pressure. **Circulation**, Dallas, v. 105, n. 9, p.1088-1092, 5 mar. 2002.

LEVIN, Barry E.; DUNN-MEYNELL, Ambrose A.. Reduced central leptin sensitivity in rats with diet-induced obesity. **American Journal Of Physiology-regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, Bethesda, v. 283, n. 4, p.941-948, out. 2002. American Physiological Society.

MALAN, A.. Ventilation measured by body plethysmography in hibernating mammals and in poikilotherms. **Respiration Physiology**, Amsterdam, v. 17, n. 1, p.32-44, jan. 1973. Elsevier BV..

MARCHI-ALVES, Leila Maria *et al.* Leptina, hipertensão arterial e obesidade: importância das ações de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, [s.l.], v. 23, n. 2, p.286-290, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO)..

MCGUIRE, W.; DYSON, L.; RENFREW, M.. Maternal obesity: consequences for children, challenges for clinicians and carers. **Seminars In Fetal And Neonatal Medicine**, Amsterdam, v. 15, n. 2, p.108-112, abr. 2010. Elsevier BV.

MCMILLEN, I. Caroline; ROBINSON, Jeffrey S.. Developmental Origins of the Metabolic Syndrome: Prediction, Plasticity, and Programming. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 85, n. 2, p.571-633, abr. 2005. American Physiological Society.

MEGURO, Yuki *et al.* A SYMPATHETIC COMPONENT OF BAROREFLEX FUNCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION. **Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology**, Oxford, v. 16, n. 15, p.93-95, jun. 1989. Wiley.

METGES, Cornelia C.. Early Nutrition and Later Obesity: Animal Models Provide Insights into Mechanisms. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, New York, p.105-112, 2009. Springer Netherlands.

MONTEIRO, Carlos A.; CONDE, Wolney L; POPKIN, Barry M. Part I. What has happened in terms of some of the unique elements of shift in diet, activity, obesity, and other measures of morbidity and mortality within different regions of the world? **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 5, n. 1, p.105-112, fev. 2002. Cambridge University Press (CUP).

MONTEIRO, Carlos Augusto. A dimensão da pobreza, da desnutrição e da fome no Brasil. **Estudos Avançados**. São Paulo. v.17. p.1-20, 12 jun. 2003.

MORAES, Carolina de Haro. **Avaliação do perfil da leptina plasmática na hipertensão arterial resistente**. 2012. 62 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP.

NAKAMURA, N. B. **Função da leptina no controle ventilatório: efeito central da leptina ou do antagonista do receptor melanocortina na resposta cardiovascular e na resposta ventilatória de CO₂**. 2014. 73 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Grau de Farmacêutico-Bioquímico) - Universidade Federal Paulista, Araraquara. 2014.

NASCIMENTO, Elizabeth *et al.* Long-Lasting Effect of Perinatal Exposure to L-tryptophan on Circadian Clock of Primary Cell Lines Established from Male Offspring Born from Mothers Fed on Dietary Protein Restriction. **Plos One**, San Francisco, v. 8, n. 2, p.1-14, 27 fev. 2013. Public Library of Science (PLoS).

NEEL, James V.. Diabetes Mellitus: A "Thrifty" Genotype Rendered Detrimental by "Progress"? **Am J Hum Genet**, Ann Arbor, Geneva, p.353-362, 7 jul. 1962.

OMRAN, Abdel R.. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. **Milbank Quarterly**, Malden, v. 83, n. 4, p.731-757, 9 nov. 2005. Wiley.

OROZCO-SOLÍS, R *et al.* Perinatal nutrient restriction induces long-lasting alterations in the circadian expression pattern of genes regulating food intake and energy metabolism. **International Journal Of Obesity**, London, v. 35, n. 7, p.990-1000, 9 nov. 2010.

OROZCO-SOLÍS, Ricardo *et al.* Nutritional Programming in the Rat Is Linked to Long-Lasting Changes in Nutrient Sensing and Energy Homeostasis in the Hypothalamus. **Plos One**, San Francisco, v. 5, n. 10, p.1-11, 21 out. 2010. Public Library of Science

O'SULLIVAN, John B.. Body Weight and Subsequent Diabetes Mellitus. **Jama: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 248, n. 8, p.949-952, 27 ago. 1982. American Medical Association (AMA).

OVELLI, e L B *et al.* Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. **Laboratory Animals**, London, v. 41, n. 1, p.111-119, jan. 2007. SAGE Publications..

OZANNE, S.. Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle. **Journal Of Endocrinology**, Bristol, v. 177, n. 2, p.235-241, 1 maio 2003. Bioscientifica.

PINE, A. P. *et al.* Maternal protein reserves and their influence on lactational performance in rats 2. Effects of dietary protein restriction during gestation and lactation on tissue protein metabolism and Na,K-ATPase(EC 3.6.1.3) activity. **British Journal Of Nutrition**, Wallingford, v. 72, n. 02, p.181-197, ago. 1994. Cambridge University Press (CUP).

PRADO, W. L. *et al.* Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Rev Bras Med Esporte**, Niterói, v. 15, n. 5, p. 378-383, Oct. 2009.

RAVELLI, Gian-paolo; STEIN, Zena A.; SUSSER, Mervyn W. Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. **New England Journal Of Medicine**, Boston, v. 295, n. 7, p.349-353, 12 ago. 1976. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

REEVES, Philip G.; NIELSEN, Forrest H.; FAHEY, George C. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. **The Journal Of Nutrition**, Rockville, v. 123, n. 11, p.1939-1951, 1 nov. 1993. Oxford University Press (OUP).

RIBEIRO, Maria J. *et al.* High fat diet blunts the effects of leptin on ventilation and on carotid body activity. **The Journal Of Physiology**, London, v. 596, n. 15, p.3187-3199, 15 jan. 2018. Wiley.

ROSENFELD CS. ed. **The Epigenome and Developmental Origins of Health and Disease**. 2015. Academic Press Ltd: Cambridge, MA. 11,12. 560p.

SARMIENTO, Olga L *et al.* The dual burden of malnutrition in Colombia. **The American Journal Of Clinical Nutrition** The, Bethesda, v. 100, n. 6, p.1628-1635, 29 out. 2014. Oxford University Press (OUP).

SAWAYA, Ana Lydia; LEANDRO, Carol Góis; WAITZBERG, Dan. **Fisiologia da nutrição : na saúde e na doença**. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. 623 p.

SAWAYA, Ana Lydia; ROBERTS, Susan. Stunting and future risk of obesity: principal physiological mechanisms. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p.21-28, 2003. FapUNIFESP (SciELO).

SAWAYA, Rasha D. *et al.* A Global Health Research Checklist for clinicians. **International Journal Of Emergency Medicine**, London, v. 11, n. 1, p.1-9, 19 abr. 2018. Springer Nature.

SHANKAR, Kartik *et al.* Environmental Forces that Shape Early Development: What we know and still need to know. **Current Developments In Nutrition**, Rockville, p.1-10, 22 nov. 2017. Oxford University Press (OUP).

SILVA, Alexandre Galvão da. **Influência dos polimorfismos do receptor de leptina e o impacto da dieta e treinamento físico sobre as variáveis antropométricas, metabólicas e neurovasculares em mulheres obesas**. 2011. Tese (Doutorado em Endocrinologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SIMENTAL-MENDÍA, Luis E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, Martha; GUERRERO-ROMERO, Fernando. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. **Metabolic Syndrome And Related Disorders**, Larchmont, v. 6, n. 4, p.299-304, dez. 2008. Mary Ann Liebert Inc.

SIMMS, Annabel E. *et al.* Amplified respiratory-sympathetic coupling in the spontaneously hypertensive rat: does it contribute to hypertension? **The Journal Of Physiology**, London, v. 587, n. 3, p.597-610, 30 jan. 2009. Wiley.

SOHI, Gurjeev *et al.* Maternal Protein Restriction Elevates Cholesterol in Adult Rat Offspring Due to Repressive Changes in Histone Modifications at the Cholesterol 7 α -Hydroxylase Promoter. **Molecular Endocrinology**, Baltimore, v. 25, n. 5, p.785-798, maio 2011. The Endocrine Society.

SOUSA, Carolina Pereira da Cunha; OLINDA, Ricardo Alves de; PEDRAZA, Dixis Figueroa. Prevalence of stunting and overweight/obesity among Brazilian children according to different epidemiological scenarios: systematic review and meta-analysis. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 134, n. 3, p.251-262, jun. 2016. FapUNIFESP (SciELO).

STEYN, Nelia P.; MCHIZA, Zandile J. Obesity and the nutrition transition in Sub-Saharan Africa. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, New York, v. 1311, n. 1, p.88-101, abr. 2014. Wiley.

TAKABATAKE, Noriaki *et al.* Circulating Leptin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, New York, v. 159, n. 4, p.1215-1219, abr. 1999. American Thoracic Society.

THORN, Stephanie *et al.* The Intrauterine Growth Restriction Phenotype: Fetal Adaptations and Potential Implications for Later Life Insulin Resistance and Diabetes. **Seminars In Reproductive Medicine**, New York, v. 29, n. 03, p.225-236, maio 2011. Georg Thieme Verlag KG.

UAUY, R.; CORVALAN, C.; KAIN, J. **Forward. Obesity Reviews**, [s.l.], v. 12, p.1-2, 19 out. 2011. Wiley.

VERBRAECKEN, Johan; MCNICHOLAS, Walter T. Respiratory mechanics and ventilatory control in overlap syndrome and obesity hypoventilation. **Respiratory Research**, London, v. 14, n. 1, p.1-17, 2013. Springer Nature.

WANG, Baogui *et al.* Medium-chain fatty acid reduces lipid accumulation by regulating expression of lipid-sensing genes in human liver cells with steatosis. **International Journal Of Food Sciences And Nutrition**, Basingstoke, v. 67, n. 3, p.288-297, 2 mar. 2016. Informa UK Limited.

WEST-EBERHARD, M. J.. Developmental plasticity and the origin of species differences. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, Washington, v. 102, n. 1, p.6543-6549, 3 maio 2005. Proceedings of the National Academy of Sciences.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0501844102>.

WINICHAGOON, Pattanee. Transition of maternal and child nutrition in Asia. **Current Opinion In Clinical Nutrition And Metabolic Care**, London, v. 18, n. 3, p.312-317, maio 2015.

WONG, Sok Kuan *et al.* Animal models of metabolic syndrome: a review. **Nutrition & Metabolism**, London, v. 13, n. 1, p.1-12, 4 out. 2016. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>.

World Health Organization, **(WHO). Obesity and overweight** - Fact sheet from WHO [on line] Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 16 nove 2017.

World Health Organization, **WHO. Malnutrition** - Fact sheet from WHO [on line]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 16 nov. 2017.

ZHU, Wei-fen *et al.* Maternal undernutrition leads to elevated hepatic triglycerides in male rat offspring due to increased expression of lipoprotein lipase. **Molecular Medicine Reports**, Athens, v. 13, n. 5, p.4487-4493, 23 mar. 2016. Spandidos Publications.

ANEXO



Centro de Biotecnologia

Av. Prof. Nelson Sbrana, s/n
 54070-420 / Recife - PE - Brasil
 Fone: (51) 321 2124 2125 / 2124 8314
 Fax: (51) 321 2126 8309
 www.cib.ufpe.br

Recife, 05 de abril de 2015.

Ofício nº 17/15

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
 Para: Prof.^a Alice Valença Araújo
 Núcleo de Saúde Coletiva
 Centro Acadêmico de Vitória
 Universidade Federal de Pernambuco
 Processo nº 23076.044287/2015-95

Os membros da Comissão de Ética no Uso de Animais do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal de Pernambuco (CEUA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado, "Avaliação das alterações vasculares de ratos submetidos a dietas hipoproteica perinatal e hipolipídica pós-natal."

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

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

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

Origem do animal: Biotério do CAVIUFPE. Animais: Ratos Wistar, idade: 90 dias, Sexo: machos e fêmeas, Peso: 290-340g, N° total de animais: 33.

Atenciosamente,


 Prof. Dr. Paulo V. Costa
 Presidente da CEUA / CB-UFPE
 UFPE - RECIFE 54070-420