



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

**Alice Beatriz Marques de Barros**

**EFEITOS DA DIETA MATERNA HIPOPROTEICA NA HIPERTROFIA MUSCULAR  
COMPENSATÓRIA EM PROLE FÊMEA ADULTA JOVEM**

**RECIFE**

**2024**

**ALICE BEATRIZ MARQUES DE BARROS**

**EFEITOS DA DIETA MATERNA HIPOPROTEICA NA HIPERTROFIA MUSCULAR  
COMPENSATÓRIA EM PROLE FÊMEA ADULTA JOVEM**

Monografia apresentada ao Curso de  
Graduação em Nutrição de  
Universidade Federal de Pernambuco  
como requisito para obtenção de grau  
de Nutricionista.  
Área de concentração: Fisiologia da  
Nutrição

Orientador(a): Diogo Antonio Alves de Vasconcelos

Coorientador(a): Carolina Ramos de Mendonça

**RECIFE**

**2024**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Barros, Alice Beatriz Marques de.

EFEITOS DA DIETA MATERNA HIPOPROTEICA NA HIPERTROFIA  
MUSCULAR COMPENSATÓRIA EM PROLE FÊMEA ADULTA JOVEM /  
Alice Beatriz Marques de Barros. - Recife, 2024.

40p : il.

Orientador(a): Diogo Antonio Alves de Vasconcelos

Coorientador(a): Carolina Ramos de Mendonça

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2024.

Inclui referências, anexos.

1. Dieta materna hipoproteica. 2. Fases críticas do desenvolvimento. 3.  
Ablação do músculo sinergista. 4. Via de sinalização da Akt-mTOR. 5.  
Hipertrofia muscular compensatória. I. Vasconcelos, Diogo Antonio Alves de.  
(Orientação). II. Mendonça, Carolina Ramos de. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ALICE BEATRIZ MARQUES DE BARROS

**EFEITOS DA DIETA MATERNA HIPOPROTEICA NA HIPERTROFIA MUSCULAR  
COMPENSATÓRIA EM PROLE FÊMEA ADULTA JOVEM**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição de Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção de grau de Nutricionista.

Área de concentração: Fisiologia da Nutrição

Aprovado em: 19 / 03 / 2024.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tassia Karin Ferreira Borba (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Rocha de Melo (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

## **Dedicatória**

Dedico esse trabalho ao grupo de pesquisa do Laboratório de Fisiologia,  
Metabolismo e Epigenética da Nutrição - LAFMEN.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente a Deus, por ter me dado forças para chegar aqui, depois a minha família, especialmente minha mãe Sandra Marques, avó Eunice Marques, noivo Yudian Carlos, minha amiga Maria Fernanda, a todos os professores que passaram pela minha jornada, ao meu orientador Dr. Diogo Vasconcelos que sempre me acolheu e me instruiu devidamente. Por fim, mas não menos importante, a todos integrantes do grupo de pesquisa do Laboratório de Fisiologia, Metabolismo e Epigenética da Nutrição - LAFMEN.

“A nutrição é arte de amar os detalhes dos alimentos e, através deles, transformar pessoas em um quadro maior em que semblantes caídos dão lugar a grandes sorrisos.” (Claudia Nascimento).

## RESUMO

A relação entre dieta materna hipoproteica e hipertrofia muscular compensatória da prole jovem foi avaliada através de um estudo utilizando ratas da linhagem Wistar. Com a introdução da dieta materna controle AIN-93G e hipoproteica durante a gestação e lactação, aos 60 dias pós-natal foi realizada técnica cirúrgica de ablação do músculo sinergista para induzir a hipertrofia muscular compensatória através da sobrecarga mecânica. Os resultados demonstraram que os animais com dieta materna hipoproteica tiveram uma redução no peso corporal e capacidade hipertrófica muscular. Apesar haver um aumento na massa magra e da hipertrofia muscular compensatória com a dieta controle materna, não foram encontradas diferenças significativas no peso dos músculos em relação à dieta hipoproteica. A dieta materna hipoproteica resultou em descendentes com menor peso corporal e capacidade hipertrófica reduzida, concluindo-se que a deficiência de proteínas afeta negativamente o processo de desenvolvimento e capacidade hipertrófica dos descendentes.

**Palavras-chave:** Dieta materna hipoproteica; Fases críticas do desenvolvimento; Ablação do músculo sinergista; Via de sinalização da Akt-mTOR; Hipertrofia muscular compensatória.

## ABSTRACT

The relationship between a low-protein maternal diet and compensatory muscle hypertrophy in young offspring was evaluated in a study using Wistar rats. With the introduction of the AIN-93G control and hypoprotein maternal diet during pregnancy and lactation, at 60 postnatal days, a surgical technique of ablation of the synergist muscle was performed to induce compensatory muscular hypertrophy through mechanical overload. The results demonstrated that animals on a low-protein maternal diet had a reduction in body weight and muscle hypertrophic capacity. Although there was an increase in lean mass and compensatory muscle hypertrophy with the maternal control diet, no significant differences were found in muscle weight in relation to the low-protein diet. The low-protein maternal diet resulted in offspring with lower body weight and reduced hypertrophic capacity, concluding that protein deficiency negatively affects the development process and hypertrophic capacity of offspring.

**Keywords:** Low-protein maternal diet; Critical stages of development; synergist muscle ablation; Akt-mTOR signaling pathway; Compensatory muscle hypertrophy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Desenho experimental com fases da vida, procedimentos e administração dietética.....	27
Gráfico 1 – Percentual de capacidade hipertrófica de animais que receberam dieta controle (n=9) e hipoproteica (n=7) materna.....	28
Gráfico 2 – Percentual de capacidade hipertrófica de animais que receberam dieta controle (n=9) e hipoproteica (n=7) materna.....	29
Gráfico 3 – Peso úmido do músculo EDL de animais que receberam dieta controle (n=9) e hipoproteica (n=7) materna.....	30
Gráfico 4 – Peso seco do músculo EDL de animais que receberam dieta controle (n=9) e hipoproteica (n=7) materna.....	31

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Composição centesimal da dieta experimental total .....	24
Tabela 2 – Composição de macronutrientes das dietas segundo o valor energético total (VET).....	25

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Alimentação adequada e saudável e insegurança alimentar.....	14
2.2 Desnutrição materna.....	14
2.3 Importância da musculatura esquelética para a saúde.....	15
2.4 Plasticidade fenotípica e epigenética.....	16
2.5 Relação com a via de sinalização da proteína PI3K/AKT/mTOR.....	17
2.6 Hipertrofia muscular .....	19
2.7 Técnica cirúrgica de ablação do músculo sinergista.....	20
2.8 Dimorfismo sexual, fase adulta jovem e hipertrofia muscular compensatória....	21
3 OBJETIVOS .....	23
3.1 Objetivo geral .....	23
3.2 Objetivos específicos .....	23
4 METODOLOGIA .....	24
4.1 Animais.....	24
4.2 Dieta Materna.....	24
4.3 Pesagem dos Animais.....	25
4.4 Grupos experimentais.....	25
4.5 Cirurgia de ablação.....	26
4.6 Eutanásia.....	26
4.7 Mensuração dos pesos musculares.....	26
4.8 Cálculo da capacidade hipertrófica.....	27
4.9 Análise estatística.....	27
5 RESULTADOS .....	28

6 DISCUSSÃO .....	32
7 CONCLUSÃO .....	35
REFERÊNCIAS .....	36
ANEXO A – Ofício do Comitê de Ética.....	40

## 1 INTRODUÇÃO

Uma alimentação saudável e individualizada, que forneça os nutrientes necessários, é crucial para manter a saúde e prevenir doenças crônicas. Uma dieta balanceada, que atenda às necessidades diárias do organismo sem excessos ou deficiências, é fundamental. Isso inclui a adequação das calorias durante a gestação, já que as necessidades aumentam devido ao desenvolvimento do feto (Marshall et al., 2022).

A composição da dieta durante os períodos críticos de desenvolvimento como gestação e lactação pode influenciar no peso corporal da prole, a morfologia e a bioquímica dos tecidos (Toscano, A. E.; Manhaes-de-Castro, R.; Canon, F., 2008). Uma dieta hipoproteica pode diminuir a capacidade de hipertrofia do músculo esquelético, uma vez que, para haver a formação e manutenção da massa muscular, é necessário ter uma oferta adequada de proteínas, associadas ao exercício físico, promovendo a base metabólica para a hipertrofia muscular, que é o equilíbrio entre as taxas de síntese e a degradação da proteína muscular (Tipton, K. D., & Wolfe, R. R., 1998).

Além disso, a prevalência de desnutrição materna é maior em ratas alimentadas com dieta hipoproteica, conseqüentemente a quantidade de massa muscular tende a ser inferior, podendo levar a alterações metabólicas e fisiológicas na prole, que podem ser permanentes, mesmo que o animal tenha livre acesso à ração normal após o desmame (M.C.F. Passos et al., 2001).

As diferenças entre os sexos, como hormônios, metabolismo e função imunológica, podem influenciar os resultados de experimentos científicos. Além disso, há diferenças comportamentais e cognitivas que precisam ser consideradas na interpretação dos resultados (Orden et al., 1998). Entender essas diferenças e os mecanismos fisiológicos e moleculares associados pode levar a avanços significativos na ciência, inclusive na compreensão da hipertrofia muscular compensatória em fêmeas.

Alguns músculos trabalham juntos para a execução de um movimento, como o tibial anterior e o extensor longo dos dedos (EDL) e com a ausência de um, o outro tenta compensar, ocorrendo a hipertrofia muscular que é um fenômeno em que um músculo ou grupo muscular aumenta de tamanho para compensar a falta de força ou

estabilidade em outro músculo ou grupo muscular como uma forma benéfica de adaptação, pois ajuda a manter a funcionalidade e o equilíbrio muscular (Goldberg 1968; Armstrong et al., 1979).

Durante períodos de aumento da demanda, como após a técnica de ablação de um músculo sinergista a síntese de proteínas é estimulada para promover o crescimento muscular e a adaptação aos estímulos mecânicos. Esse processo altera as propriedades estruturais e funcionais do músculo esquelético em nível celular, relacionado à sua plasticidade. O equilíbrio entre síntese e degradação proteica determina se há ganho ou perda líquida de massa muscular. Estudos sobre hipertrofia muscular induzida por sobrecarga mecânica em ratos, usando a ablação cirúrgica do músculo sinérgico ao músculo tibial anterior, são comumente empregados para investigar o balanço proteico e os mecanismos subjacentes à hipertrofia muscular (Fortes et al., 2015).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi analisar os efeitos de uma dieta materna hipoproteica na hipertrofia muscular da prole adulta jovem induzida pela ablação do músculo sinergista ao tibial anterior.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Alimentação adequada e saudável e insegurança alimentar**

A alimentação adequada e saudável é um direito humano básico que envolve a garantia ao acesso permanente e regular, de forma socialmente justa, a uma prática alimentar adequada aos aspectos biológicos e sociais do indivíduo (Ministério da Saúde, 2022). Ademais, a Insegurança Alimentar e Nutricional (IAN) compreende-se como a falta de acesso a uma alimentação adequada, condicionada, predominantemente, às questões de renda (Nascimento & Andrade, 2010).

Apesar da alimentação adequada ser um direito, a fome ainda está presente nos lares dos cidadãos. Dados do relatório “O Estado da Segurança Alimentar e Nutrição no Mundo”, publicado em 2022 pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), trazem que 70,3 milhões de pessoas estiveram em estado de insegurança alimentar moderada, que é quando possuem dificuldade para se alimentar e 21,1 milhões de pessoas no país passaram por insegurança alimentar grave, caracterizado por estado de fome no mundo (FAO, IFAD, UNICEF, PAM e OMS, 2023).

### **2.2 Desnutrição materna**

A subnutrição materna continua a ser uma preocupação nos países de baixo rendimento e entre as famílias mais pobres nos países de rendimento médio (Victora et al., 2021). Sendo um fator importante para o correto desenvolvimento e saúde dos descendentes, especialmente durante períodos críticos de desenvolvimento, como a gestação e a lactação. A dieta materna pode afetar o crescimento e o desenvolvimento da prole, a falta de proteína durante esses períodos pode originar diversos distúrbios na prole, como baixo peso ao nascer, retardo no crescimento, diminuição da função imunológica, anormalidades na estrutura e função dos órgãos, além de alterações metabólicas e hormonais que podem levar a doenças crônicas na vida adulta (Campos & Palanch, 2017).

A gestação representa um período de significativas e velozes transformações fisiológicas, desde a concepção até o parto. Durante esse processo, há um aumento nas demandas nutricionais para sustentar o metabolismo materno, a formação de tecidos e o desenvolvimento do feto (Baker H. et al., 2002).

A deficiência na ingestão dietética ou a falta de nutrientes essenciais, tanto macronutrientes quanto micronutrientes, pode ter repercussões importantes na saúde da gestante e no desenvolvimento do recém-nascido. Estudos recentes indicam que as influências da nutrição fetal podem perdurar até a idade adulta, potencialmente afetando gerações futuras (Anderson A.S, 2001).

Intervenções na dieta materna durante a gestação e lactação podem ter efeitos epigenéticos nas células da prole. A epigenética refere-se a mudanças hereditárias na expressão gênica que não envolvem alterações na sequência de DNA, mas sim em modificações químicas das histonas ou do DNA em si. As intervenções na dieta materna podem afetar a epigenética da prole através de alterações nas vias metabólicas, que podem levar a mudanças nos padrões de metilação do DNA ou na expressão de proteínas envolvidas na regulação gênica. Sendo assim, essa deficiência proteica pode ocasionar um estresse metabólico e desregulação celular tanto na mãe como nos descendentes, podendo prejudicar a capacidade hipertrófica do músculo na prole (Waterland e Jirle, 2003).

Deficiências nutricionais são amplamente estudadas durante os períodos intrauterino e durante o aleitamento, devido ao fato de que pode ocasionar alterações no comportamento e nos aspectos biológicos. Destaca-se ainda, a caseína como proteína presente no leite materno mamífero, como fonte estrutural proteica para o desenvolvimento do indivíduo nesse período crítico. Esta proteína tem seu valor de mercado acessível e é utilizada como auxiliar de suprimento nutricional. (Morgane et al., 1978).

### **2.3 Importância da musculatura esquelética para a saúde**

Representando cerca de 40% do peso corporal, contendo uma grande quantidade de proteínas essenciais e desempenhando um papel fundamental para a saúde, o músculo esquelético apresenta diversas funções no organismo, como auxiliar na força, resistência, mobilidade, metabolismo, estrutura corporal e sistema imunológico, sendo influenciada por diversos fatores, como nutrição, hormônios, atividade física, lesões e doenças, crucial para o equilíbrio entre a síntese e degradação proteica. A falta de massa muscular pode reduzir a capacidade do corpo de responder ao estresse e às doenças crônicas, a perda de massa magra ocorre devido à falta de substrato proteico, exercícios físico e a própria senescência

(envelhecimento natural do ser humano), podendo originar distúrbios metabólicos, aumentando o risco de doenças cardiovasculares e incapacidades, reduzindo significativamente a qualidade de vida, destacando a relevância da musculatura para a prevenção de doenças e manutenção da saúde (Frontera & Ochala, 2015).

#### **2.4 Plasticidade fenotípica e epigenética**

A relação entre insultos ambientais no início da vida e suas repercussões ao longo da vida pode ser explicada pelo fenômeno biológico chamado de plasticidade fenotípica. Esse fenômeno permite à prole em desenvolvimento a capacidade de se adaptar em resposta a estímulos ambientais (como o fumo, álcool, estresse, nutrição e atividade física). A plasticidade fenotípica pode ser definida como um fenômeno biológico no qual um único genótipo pode dar origem a diversos fenótipos em resposta a diferentes condições ambientais. Assim, a plasticidade permite ao organismo em formação modificar sua trajetória de crescimento e desenvolvimento através de processos adaptativos (West-Eberhard, 1989).

Ao analisar a relação entre o ambiente perinatal, o desenvolvimento do indivíduo e o surgimento de doenças na vida adulta, obtemos dois componentes de fenótipo metabólico: a "capacidade metabólica", representada pelo peso ao nascer, e a "carga metabólica", relacionada à trajetória no decorrer do crescimento. A tendência de síndrome metabólica e doença cardiovascular está associado a carga e a capacidade metabólica, como exemplificado por crianças que nascem pequenas e têm um crescimento acelerado, podendo gerar uma curva de crescimento anormal, aumentando as chances de desenvolver patologias na fase adulta (Hales & Barker, 1992).

O modelo das respostas preditivas adaptativas sugere que o organismo em desenvolvimento prevê o ambiente em qual crescerá, se adaptando a condições de restrição nutricional, alterando sua fisiologia para se adaptar ao seu uso de energia e o armazenamento de nutrientes (Gluckman & Hanson 2004). Apesar disso, quando há uma elevação repentina no suprimento de compostos nutricionais após o nascimento, ocorrem mudanças metabólicas que podem desencadear doenças crônicas. Tanto a respostas preditivas adaptativas quanto o modelo de capacidade-carga metabólica estão inseridos no contexto mais amplo da Plasticidade Fenotípica (Wells, 2010).

Os mecanismos epigenéticos como alterações no epigenoma. interfere na expressão de genes, como metilação do DNA, modificações nas histonas e expressão de microRNAs, sem alterar a sequência genética, essa reprogramação pode influenciar significativamente o perfil epigenético da prole e gerar efeitos a longo prazo em seu fenótipo, como consequência dos sinais ambientais durante o desenvolvimento, preparando-a para condições futuras previstas, sendo imprescindível na conexão entre o ambiente perinatal e o risco de doenças metabólicas na idade adulta (Morgane et al., 1978).

A ingestão inadequada de proteínas na dieta desafia o equilíbrio proteico muscular e de corpo inteiro (isto é, síntese proteica igual a degradação proteica), afetando negativamente a massa muscular, a função, as adaptações ao exercício, a homeostase óssea e do cálcio, a resposta do sistema imunológico, o equilíbrio hidroeletrólítico, a produção e atividade enzimática e a síntese hormonal. Na ausência de ingestão suficiente de proteína dietética, o músculo é catabolizado para fornecer aminoácidos para permitir a síntese contínua de proteínas endógenas em tecidos e órgãos fisiológicos críticos (Wolfe R.R. A., 2017).

## **2.5 Relação com a via de sinalização da proteína PI3K/AKT/mTOR**

O alvo fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/AKT/mamífero da via de sinalização da rapamicina (mTOR) regula uma ampla gama de processos celulares, incluindo sobrevivência, proliferação, crescimento, metabolismo, angiogênese e metástase. Sendo crucial para diversos processos celulares, como a síntese de proteínas no músculo esquelético. A atrogin-1 é capaz de se associar com essa via proteolítica e desencadear a degradação do mediador eIF3F, o que pode inibir a fosforilação da proteína ribossomal S6 beta-1 (P70S6K) pela mTOR (Meng Q. et al., 2006).

Em resposta à contração muscular com sobrecarga, o musculo esquelético ativo diferentes vias bioquímicas de sinalização para síntese de proteínas contráteis e não contráteis, uma via importante e que medeia o crescimento muscular é a fosforilação da proteína ribossômica p70s6k em resposta à atividade do complexo AKT/mTOR que, por sua vez, modula a taxa de síntese de proteína para um turnover positivo (Frost e Lang., 2007; Zanchi e Lancha., 2008).

A mTOR é uma proteína serina/treonina quinase, o principal mediador do crescimento e da proliferação celular via controle da síntese de proteínas, é dividida

em dois complexos, denominados de complexo 1 (mTORC1) e complexo 2 (mTORC2). O mTORC1 é um homodímero e possui quatro componentes: a proteína associada-regulatória da mTOR (Raptor), a proteína 8 Sec13 mamífero letal (mLST8), o substrato de Akt rico em prolina, de 40 kDa (PRAS40), e a proteína de interação mTOR contendo domínio DEP (Deptor). Nas últimas duas décadas, ela tem sido bastante investigada na hipertrofia induzida por sobrecarga mecânica, devido ao fato de ser encontrada em dois complexos multi-proteicos, complexo 1 da rapamicina (mTORC1), na qual a sinalização é parcialmente inibida pela rapamicina, e o complexo 2, que é amplamente resistente à rapamicina (Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM., 2011).

O mTORC1 é um regulador central do crescimento celular, em parte, por controlar a tradução de RNAm (mensageiro de RNA), e conseqüentemente a síntese de proteínas. A proteína muscular esquelética é dinâmica e em fluxo constante, alternando entre estados de balanço proteico negativo e positivo em grande parte em resposta ao jejum e alimentação, respectivamente. A restrição energética e/ou proteica dietética induz o catabolismo muscular líquido, liberando aminoácidos para produção de energia, gliconeogênese e síntese de hormônios peptídicos, proteínas plasmáticas, componentes do sistema imunológico e enzimas (Carbone, J. W., Pasiakos, S. M., 2019).

Uma etapa chave é a ativação da proteína mTOR por meio de fosforilação. Após a ligação ao receptor, o substrato do receptor de insulina 1 (IRS1) é recrutado e fosforilado, iniciando a transdução de sinal na via, recrutando as subunidades p85 e p110 que formam a PI3K. Esta adiciona um fosfato ao fosfatidil inositol difosfato (PIP2) transformando-o em fosfatidil inositol trifosfato (PIP3). A PIP3 é um sítio de ligação para a proteína quinase fosfoinosítideodependente 1 (PDK1) e também a AKT, que está localizada na membrana sarcoplasmática. PDK1 ativa AKT por fosforilação em resposta ao aumento de PIP3. A ligação de PIP3 ao domínio da AKT promove translocação desta para a membrana plasmática. Esses eventos de fosforilação são necessários para a ativação completa da AKT (Hay; Sonenberg, 2004).

Vários fatores influenciam o equilíbrio entre síntese e degradação de proteínas no músculo esquelético, incluindo a via de sinalização PI3K/AKT/mTOR, a ativação da via de sinalização Akt-mTOR estimula a síntese proteica nesse tecido muscular, enquanto a proteína atrogin-1 regula a síntese de proteínas. Ela é ativada quando a

insulina ou o IGF-1 se liga ao receptor correspondente. A hipertrofia muscular induzida por cirurgia de ablação do músculo EDL é amplamente usada como modelo experimental para estudar essa via de sinalização. Nesse modelo, a ablação sinergista do músculo tibial anterior esquerdo para a sobrecarga do músculo EDL, enquanto a pata contralateral é usada como controle (Alway et al., 2005).

O desequilíbrio proteico está diretamente ligado à regulação da via Akt-mTOR no músculo esquelético. A diminuição de proteínas resulta em alterações na expressão da proteína mTOR, que é estimulada pela presença de insulina e outros nutrientes, como aminoácidos de cadeia ramificada. A ativação da via Akt-mTOR promove a tradução do RNA mensageiro em proteína e induz a hipertrofia muscular, destacando a importância dessa via na síntese proteica (Bodini et al., 2001).

## **2.6 Hipertrofia muscular**

Os músculos esqueléticos são constituídos por proteínas que fornecem energia aos órgãos durante o processo de degradação metabólica. A perda de massa muscular pode ser observada em diversas patologias, especialmente aquelas de natureza metabólica, devido à atrofia do músculo esquelético, sendo este processo diretamente relacionado com a via de sinalização responsável pela degradação das proteínas musculares (Reggiani, 2013). Estratégias como a prática regular de atividade física e a adoção de dietas equilibradas são utilizadas para aumentar a sensibilidade à insulina e minimizar a perda de massa muscular (Asif., 2014).

O crescimento do músculo esquelético adulto em resposta à carga mecânica é um fenômeno notável, mas os mecanismos celulares e moleculares subjacentes ainda não estão completamente elucidados. O músculo esquelético é capaz de se adaptar a mudanças em seu ambiente, como o aumento da demanda por massa e proteína. Essa adaptação envolve vias de sinalização e regulação genética, como a via da proteína Akt-mTOR, que desempenha um papel crucial na hipertrofia muscular (DiPasquale et al., 2017).

A hipertrofia muscular compensatória é um modelo em que um músculo ou grupo muscular aumenta de tamanho para compensar a falta de força ou estabilidade em outro músculo ou grupo muscular. Esse processo é uma forma benéfica de adaptação, pois ajuda a manter a funcionalidade e o equilíbrio muscular (Baskin K.K., Winders B.R., Olson E.N., 2015).

Foi proposto que a hipertrofia muscular ocorre a partir de três mecanismos determinantes, distintos, mas que ocorrem de forma sinérgica, são: tensão mecânica, estresse metabólico e dano muscular. Esse processo envolve incremento das proteínas contráteis actina e miosina dentro das miofibrilas e aumento do número de miofibrilas dentro de uma fibra muscular. A sobrecarga mecânica leva a uma série de processos intracelulares que, por fim, regulam a expressão gênica e a subsequente síntese proteica (Sadusky et al., 2001).

No entanto, a capacidade de hipertrofia muscular pode ser comprometida por uma dieta materna com baixo teor proteico, diminuindo a capacidade hipertrófica muscular na prole adulta jovem. Isso ocorre porque a formação e manutenção da massa muscular requerem uma oferta adequada de proteínas, associadas ao exercício físico, que promovem a base metabólica para a hipertrofia muscular, que é o equilíbrio entre as taxas de síntese e a degradação da proteína muscular (Tipton, K. D., & Wolfe, R. R., 1998).

A ingestão de proteínas em quantidade adequada é fundamental para promover a síntese proteica e, conseqüentemente, a hipertrofia muscular em indivíduos que realizam treinamento de força (Phillips & Van Loon, 2011). Outro estudo publicado na revista *European Journal of Applied Physiology* mostrou que a restrição de proteínas na dieta pode prejudicar a recuperação muscular e reduzir a hipertrofia em resposta ao treinamento de força (Gorissen et al., 2016).

## **2.7 Técnica cirúrgica de ablação do músculo sinergista**

O modelo experimental de cirúrgica ablação muscular tem sido comumente utilizado para examinar mecanismos associados à rápida hipertrofia do músculo esquelético em roedores (Tinsom 1990). A ablação de sinergistas para hipertrofia compensatória consiste na remoção cirúrgica total ou parcial de músculos sinérgicos, que podem ser unilaterais ou bilaterais, para gerar sobrecarga funcional crônica que causa hipertrofia. Nesse modelo, a ablação músculo tibial anterior da pata esquerda promove sobrecarga sobre o músculo EDL em uma pata, enquanto a pata contralateral, a qual não foi retirado, serve como controle (Alway et al., 2005).

Este modelo de ablação cirúrgica é também conhecido por estar associado a danos musculares graves durante a primeira semana após a cirurgia devido ao estiramento crônico de sobrecarga. Criticamente, o crescimento muscular nos

primeiros 3-5 dias tem sido atribuído parcialmente ao edema e à inflamação, enquanto o crescimento posterior parece refletir a “verdadeira” hipertrofia, no sentido de que estes fatores normalmente diminuem, uma disfunção nessa hipertrofia pode estar interligada com questões hereditárias ou até mesmo insultos nutricionais (Terena et al., 1992).

Esse protocolo proporciona uma resposta satisfatória para análise do mecanismo molecular em curto período de tempo após intervenção cirúrgica, caracterizada pela remoção do músculo sinergista, mantendo no animal somente o músculo alvo do estudo, onde há a variação significativa na maioria das proteínas (Fortes et al., 2017). Os músculos mais utilizados nesses modelos são o músculo sóleo e plantar e a hipertrofia compensatória comumente envolve a retirada da porção distal do o gastrocnêmio. Apesar de apresentarem proximidade anatômica em ratos, esses músculos são distintos em sua arquitetura e bioquímica (Marino JS et al., 2008).

## **2.8 Dimorfismo sexual, fase adulta jovem e hipertrofia muscular compensatória**

Há uma diferença significativa entre machos e fêmeas tanto metabolismo como na formação fisiológica do organismo. Isso se dá por diversos fatores, principalmente pelo efeito dos hormônios esteroides sexuais, onde a testosterona favorece o desenvolvimento do tecido muscular, enquanto o estrogênio favorece o do tecido adiposo (Ethun, 2016). As mulheres apresentam maior gordura corporal e menor massa magra ao longo da vida do que os homens, indicando que as diferenças de gênero permanecem ao longo da vida (Kirchengast, 2010; Zamboni et al., 2003).

Assim como em humanos, os ratos apresentam diferentes fases da vida de acordo com a idade, são considerados adultos jovens a partir da 8ª semana até a 11ª, aproximadamente. A diferença na composição corporal entre os sexos é evidente desde a infância, mas torna-se mais acentuada após a puberdade (quando os meninos experimentam um surto de crescimento acelerado) e persiste na velhice (Wells, 2007). Ademais, o crescimento contínuo da massa corporal magra e muscular em meninos adolescentes e o aumento da massa gorda em meninas adolescentes resultam no dimorfismo sexual bem estabelecido na composição corporal na idade adulta (Smith & Mittendofer, 2016).

O modelo de hipertrofia muscular compensatória em ratos com 210 dias de vida inclusive alimentados por mães que receberam dieta hipoproteica durante a gestação

e lactação e seu impacto na hipertrofia já está bem evidenciado por de Vasconcelos et al (2022), porém ainda não há estudos que retratem esse fenômeno em fêmeas com 60 dias de vida, fase adulta jovem em ratos.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral:

Analisar o efeito da dieta hipoproteica materna na hipertrofia muscular compensatória induzida pelo método de ablação muscular em prole fêmea adulta jovem.

#### 3.2 Objetivos Específicos:

- Realizar a pesagem dos animais aos 60 dias de vida;
- Verificar a massa seca e úmida do músculo extensor longo dos dedos - EDL e sóleo;

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Animais

Foram utilizados no total 22 ratas da linhagem *Wistar* (6 mães, 3 dieta controle e 3 dieta hipoproteica e 16 filhotes, sendo 9 dieta materna controle e 7 dieta materna hipoproteica), provenientes da colônia do Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), mantidos em ambiente com ciclo de luz invertido e condições padrão de biotério, ciclo claro e escuro 12/12h, temperatura média de 21°C, com livre acesso à ração (ração comercial Nuvilab com 3.6 kcal/grama; 66% de carboidratos; 24% de proteína e 10% de lipídios) e água filtrada, acomodados em gaiolas de polipropileno (49x34x16cm) com uma média de 2 animais por gaiola. Para obtenção dos neonatos, foram cruzados animais machos e fêmeas nulíparas na proporção de 1:2.

Durante a gestação e lactação foi administrado a dieta controle AIN-93G e hipoproteica para as mães, e no 21º dia de lactação, os filhotes foram separados e mantidos com livre acesso à água e ração padrão de biotério (NUVILAB).

O presente projeto seguiu as diretrizes do Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA), em conformidade com a Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, bem como as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals. Este estudo foi protocolado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE sob o número 0035/2022.

### 4.2 Dieta Materna

Durante gestação e lactação, as mães receberam dieta controle AIN-93G (19% Proteína, 63% Carboidrato, 18% Lipídio e 3,6 Calorias por grama) e hipoproteica (9% Proteína, 73% Carboidrato, 18% Lipídio e 3,6 Calorias por grama) produzidas na cozinha de nutrição experimental da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**Tabela 1** – Composição centesimal da dieta experimental.

Constituintes (%g)	AIN93 (crescimento)	Dieta Hipoproteica
Amido de milho	39,75	55,40

Amido dextrinizado	13,20	7,80
Caseína	20,00	9,4
Celulose	5,00	3,50
Óleo de soja	7,00	7,0
Açúcar	10,00	10,0
Sais – mix mineral	3,50	3,50
Vitaminas	1,00	1,0
Colina	0,25	0,25
Metionina	0,30	0,14
BHT = 0,14mg	0,0014	0,001
Calorias (g/100)	3,60	3,60

**Tabela 2:** Composição de macronutrientes das dietas segundo o valor energético total (VET).

DIETAS	PROTEÍNA (%kcal VET)	CARBOIDRATO (%kcal VET)	LIPÍDIO (%kcal VET)	VET (%Kcal/g)
AING93 (crescimento)	19	63	18	3,6
Dieta Hipoproteica	9	73	18	3,6

### 4.3 Pesagem dos Animais

Os animais foram pesados em balança analítica para monitorar o peso corporal no sexagésimo dia de vida em balança semi-analítica (Bel® modelo L2102).

### 4.4 Grupos experimentais

Aos 60 dias de vida, os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico de ablação do músculo sinergista ao EDL, o tibial anterior, da pata traseira esquerda, e a pata contralateral recebeu uma simulação do procedimento cirúrgico (simulado) e utilizado como controle. Assim, cada grupo com as respectivas dietas foram subdividido em 4 grupos experimentais:

- 1. Dieta Controle Pata Controle (DCPC);

- 2. Dieta Controle Pata Induzida à Hipertrofia (DCPH);
- 3. Dieta Hipoproteica Pata Controle (DHPC).
- 4. Dieta Hipoproteica Pata Induzida à Hipertrofia (DHPH).

Através desses grupos, poderemos observar o efeito da dieta materna hipoproteica na hipertrofia muscular compensatória na prole fêmea adulta jovem.

#### **4.5 Cirurgia de ablação**

Inicialmente, o animal foi sedado (utilizando cetamina e xilazina, na dose de 200 mg/kg e 100 mg/kg de peso corporal, administrados por via intraperitoneal). Após não haver sinais de reflexos (contração de membros, sem sensibilidade de sílios), o pelo das patas são retirados cuidadosamente com os dedos indicador e polegar, foi feita uma incisão longitudinal região anterior na pata esquerda para expor o músculo tibial anterior, os tendões proximal e distal foram isolados para a excisão da porção distal, ele foi removido sem prejudicar nenhum nervo, o suprimento sanguíneo e nem outros músculos. A fim de evitar contaminação, a pele foi suturada e o corte recebeu uma solução contendo iodo (povidona), também foi administrado analgésico (diporona) por injeção subcutânea em uma dose de 300mg/kg. (Armstrong et al., 1979; Baldwin et al., 1982; Bodine; Baar, 2012; Degens; Turek; Binkhorst, 1993).

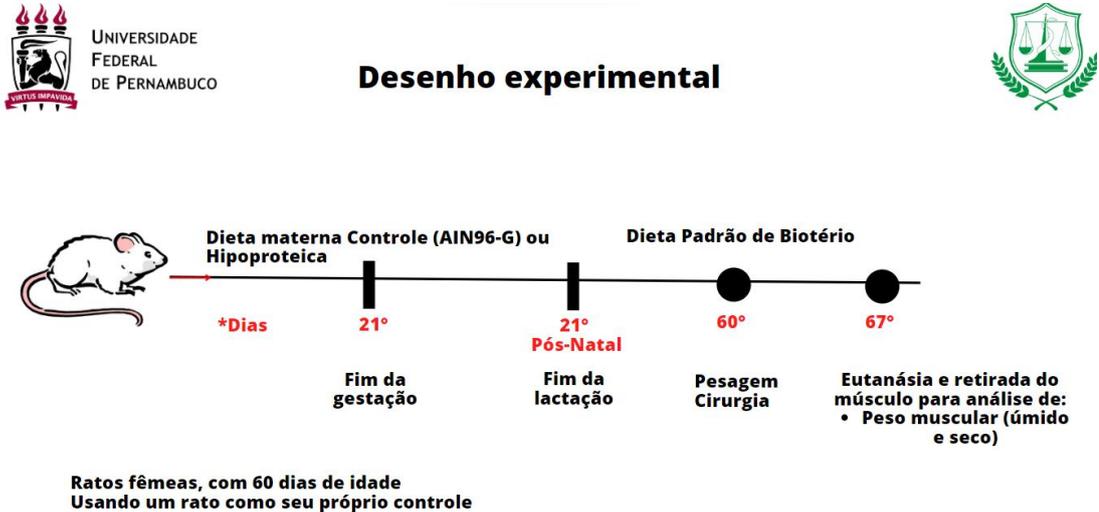
#### **4.6 Eutanásia**

No 67º dia de vida os animais foram eutanasiados com a administração de um anestésico geral inalatório (isoflurano 3-4%), o qual é embebido com um algodão e exposto para o animal em um ambiente isolado (pote de plástico tipo tapopwere grande transparente – vertical e funda), com o animal totalmente desacordado (anestesiado) é iniciado o processo de decapitação com o auxílio de uma guilhotina.

#### **4.7 Mensuração dos pesos musculares**

O músculo e EDL foi retirado no sétimo dia após a indução da hipertrofia e tiveram as massas úmidas determinadas em balança de precisão. Em seguida, foram colocados em estufa aquecida, durante 72 horas, a 60 °C, para evaporação do conteúdo de água. Após esse período, a massa seca foi determinada através da pesagem dos músculos também em balança digital de precisão (Toledo, modelo-

AR3130, sensibilidade de 0,001g), foi feito a normalização do peso dos músculos em relação ao tamanho da tíbia.



**Figura 1** – Desenho experimental com fases da vida, procedimentos e administração dietética.

#### 4.8 Cálculo da capacidade hipertrófica

Após a mensuração dos pesos musculares, o peso médio da pata controle (simulação da retirada do músculo tibial anterior) de cada dieta materna (Hipoproteica e Controle) serviu como um ponto referência para avaliar a variação do peso médio da pata hipertrofia (que foi retirado o tibial anterior). Em seguida, foi analisado a porcentagem de aumento do peso da pata hipertrofia comparado com a pata controle.

#### 4.9 Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados em planilhas no software Excel. A normalidade dos dados foi testada através do teste de Shapiro-Wilk. Foi utilizado a análise de variância teste ANOVA Two-way tendo como fator a hipertrofia muscular, sendo comparado os pesos do músculo EDL da pata controle e da pata induzida a hipertrofia nos animais com diferentes dietas maternas: controle (n=9) e hipoproteica (n=16). Os resultados apresentados em média e erro padrão da média. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes para valores com alfa de 5% ( $p \leq 0,05$ ). As análises foram realizadas no programa GraphPad Prism® versão 7.

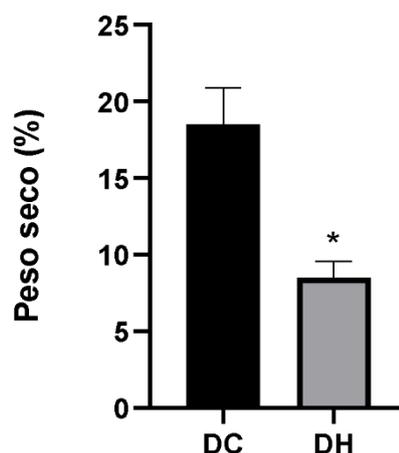
## 5 RESULTADOS

Peso corporal aos 60 dias:

Nos animais cujas mães receberam dieta controle (n=9), o peso médio foi de 195,8g, já na hipoproteica (n=7), o peso médio foi de 173,7. Com isso, podemos inferir que a composição da dieta materna (quantidade de proteína) tem influência com o peso corporal dos descendentes.

Foi possível observar uma redução significativa da capacidade hipertrófica do músculo EDL nos animais em que as mães foram alimentadas com dieta hipoproteica comparado com a controle, que foi mensurado através da porcentagem peso seco (Gráfico 1).

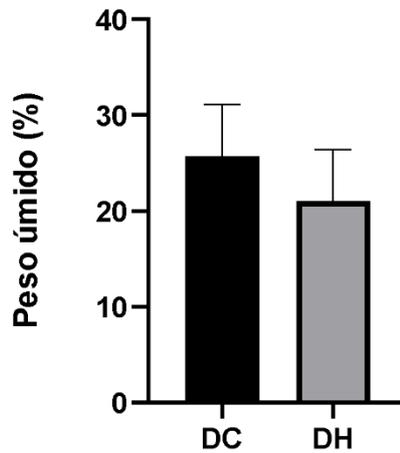
### Capacidade Hipertrófica - EDL



**Gráfico 1:** Percentual de capacidade hipertrófica de animais que receberam dieta controle (n=9) e hipoproteica (n=7) materna. Teste ANOVA Two-way. Dados expressos em MD±EP. \* Representa a diferença entre os grupos. Na barra em preto, observa-se o grupo Dieta Controle (DC) e na cinza o grupo Dieta Hipoproteica (DH).

Apesar de obtermos um resultado significativo no peso seco (como citado anteriormente), no peso úmido não houve diferença significativa, apesar de ter uma tendência maior da porcentagem da capacidade hipertrófica da dieta controle materna comparada com a com baixo teor de proteínas (Gráfico 2).

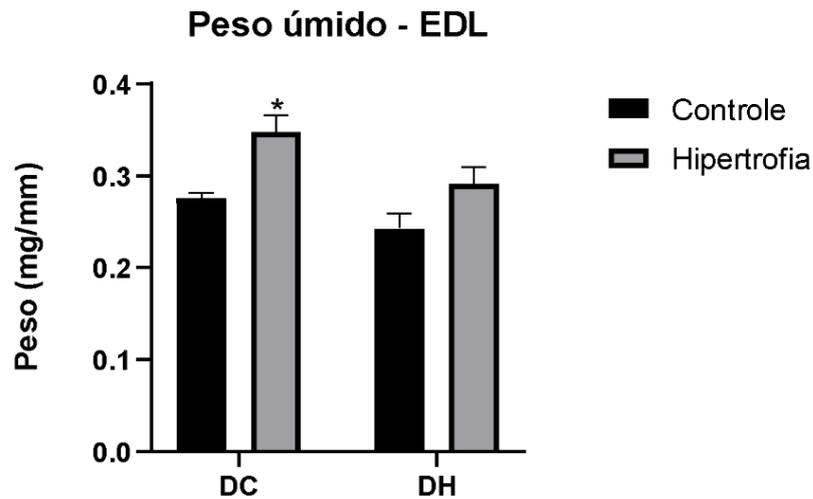
### Capacidade hipertrófica - EDL



**Gráfico 2:** Percentual de capacidade hipertrófica de animais que receberam dieta controle (n=9) e hipoproteica (n=7) materna. Teste ANOVA Two-way. Dados expressos em MD±EP. Na barra em preto, observa-se o grupo Dieta Controle (DC) e na cinza o grupo Dieta Hipoproteica (DH).

O peso úmido do EDL em mg/mm houve aumento da massa magra (hipertrofia muscular compensatória) comparando a dieta controle pata induzida à hipertrofia (DCPH) comparado ao grupo dieta controle pata controle (DCPC); e, tendo um resultado significativo do nesse peso úmido da DCPH em relação a DCPC, indicando que houve a hipertrofia muscular compensatória após a técnica de ablação muscular do músculo tibial anterior, sinergista ao EDL, porém, não é observado essa repercussão na dieta hipoproteica.

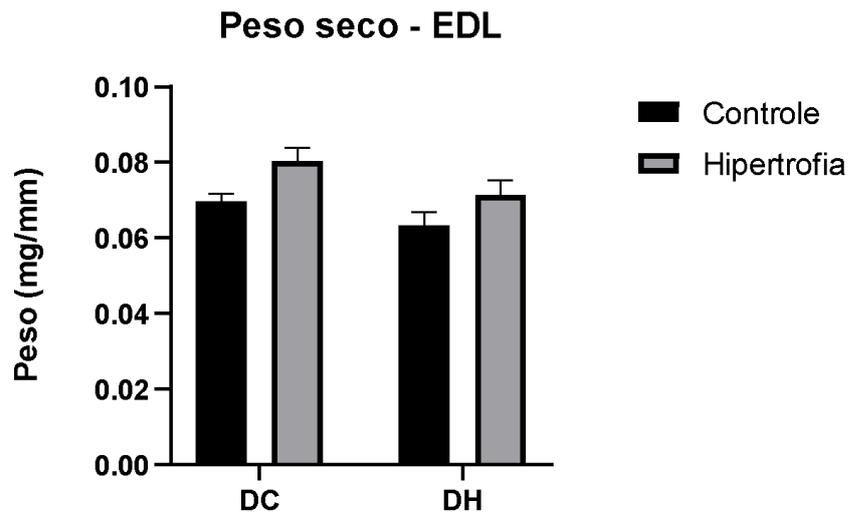
Observa-se que se tratando de diferença de peso úmido dos músculos relacionado com a dieta, não foi visto diferença significativa. Apesar disso, é inferido que na dieta controle há mais massa magra e conseqüentemente, mais hipertrofia muscular compensatória (Gráfico 3).



**Gráfico 3:** Peso úmido do músculo EDL de animais que receberam dieta controle (n=9) e hipoproteica (n=7) materna. Teste ANOVA Two-way. Dados expressos em MD±EP. \*Representa a diferença entre os grupos: DC - Controle vs DC - Hipertrofia. Na barra em preto observa-se a pata Controle, já na cinza representa a pata Hipertrofia, tanto em DC como em DH.

O peso seco do EDL, mensurado em mg/mm, ao analisar o aumento da massa muscular (hipertrofia compensatória) comparando o grupo dieta controle pata controle (DCPC) e dieta controle pata induzida à hipertrofia (DCPH), não houve uma diferença significativa nem entre a DCPH em relação a DCPC, nem na DPHH comparado com DHPC, mesmo havendo um aumento no peso do EDL da pata hipertrofia comparado com a controle.

Por fim, a diferença de peso úmido dos músculos relacionado com a dieta, não foi visto diferença significativa, embora que na dieta controle é possível visualizar melhor efeito do estímulo a hipertrofia (Gráfico 4).



**Gráfico 4:** Peso seco do músculo EDL de animais que receberam dieta controle (n=9) e hipoproteica (n=7) materna. Teste ANOVA Two-way. Dados expressos em MD±EP. \*Representa a diferença entre os grupos: DC - Controle vs DH - Hipertrofia. Na barra em preto observa-se a pata Controle, já na cinza representa a pata Hipertrofia, tanto em DC como em DH.

## 6 DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, houve um aumento no peso do músculo EDL na pata hipertrofia comparada com a controle, indicando que houve a sobrecarga mecânica seguida de hipertrofia muscular, principalmente no grupo com as mães alimentadas com dieta controle. Além disso, há uma redução significativa na capacidade hipertrófica do músculo extensor Longo dos Dedos (EDL) em animais cujas mães foram alimentadas com a dieta hipoproteica. Foi evidenciado pela porcentagem de peso seco do músculo, onde os animais do grupo com restrição proteica demonstraram um resultado inferior aos animais do grupo controle, podendo inferir que a dieta controle pode auxiliar na hipertrofia muscular compensatória em comparação com a dieta hipoproteica.

Quando analisamos o peso úmido e o peso seco do músculo EDL em relação à essa hipertrofia muscular compensatória, foi visto que o grupo dieta controle apresentou uma elevação significativa na massa magra em resposta à indução de hipertrofia muscular, enquanto o grupo com dieta hipoproteica não mostrou essa mesma resposta. Isso significa que a restrição proteica diminuiu a capacidade de hipertrofia muscular compensatória.

Foi evidenciado por de Vasconcelos et al (2022) os efeitos negativos da dieta materna hipoproteica sobre hipertrofia muscular compensatória na prole (ratos aos 210 dias), mas ainda não se tem estudos suficientes para elucidar esse efeito na prole fêmea, nem em que momento esse efeito começa a ser visto.

A nutrição materna durante os períodos críticos do desenvolvimento (intrauterino - gestação e extrauterino - lactação), tem influência no desenvolvimento do feto. Estudos indicam que a deficiência proteica dietética materna durante esses períodos pode resultar diversos distúrbios morfológicos e metabólicos na prole, tendo o risco de desenvolver doenças crônicas na vida adulta (Hales et al., 1991).

Durante a gestação, ocorrem significativas e rápidas transformações fisiológicas que demandam um aumento nas necessidades nutricionais para sustentar o metabolismo materno e o desenvolvimento do feto. A deficiência na ingestão de nutrientes essenciais pode ter impactos negativos na saúde da gestante e no desenvolvimento do recém-nascido, podendo influenciar negativamente a saúde de gerações futuras (Bolton, 1968).

A ingestão adequada de proteínas é essencial para a síntese proteica e a hipertrofia muscular, inclusive nos descendentes, através de intervenções na dieta materna devido a efeitos epigenéticos nas células da prole, impactando na expressão gênica e a regulação celular, o que pode reduzir a capacidade hipertrófica do músculo na descendência como uma forma de adaptação (Mathers, 2006). Isso está relacionado com a respostas preditivas adaptativas, que o organismo em desenvolvimento se empenha em tentar se adaptar a condições de restrição nutricional (principalmente proteica), podendo desencadear doenças crônicas futuras (Ozanne et al., 2005).

A proteína fundamental para o desenvolvimento do feto nesse período crítico. Além disso, observamos a relação da plasticidade fenotípica e epigenética, que permitem à prole se adaptar a estímulos ambientais - epigenéticos e modificar sua trajetória de crescimento e desenvolvimento através de processos adaptativos - plasticidade fenotípica (Penkler et al., 2019).

Os mecanismos epigenéticos, como por exemplo, a metilação do DNA pode alterar os perfis de expressão gênica influenciando as afinidades de ligação de fatores de transcrição ou outras proteínas ao DNA, que padrões de metilação do DNA existiriam e que esses padrões variariam em diferentes tipos celulares. Além disso, as modificações nas histonas têm influência na expressão gênica, acometendo o perfil e herança somática de estados epigenéticos da prole e gerando efeitos a longo prazo em seu fenótipo, afetando a fisiologia do organismo (Jones & Liang, 2009).

Além disso, a via de sinalização da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/AKT/mamífero da rapamicina (mTOR) regula diversos processos celulares, como a síntese de proteínas no músculo esquelético, sendo influenciada pela ativação da proteína atrogin-1. A hipertrofia muscular compensatória ocorre em resposta sobrecarga mecânica, relacionado com a ativação de diferentes vias bioquímicas de sinalização para síntese de proteínas contráteis e não contráteis, como a fosforilação da proteína ribossômica p70s6k em resposta à atividade do complexo AKT/mTOR. A mTOR, é uma proteína serina/treonina quinase que participa ativamente da regulação do crescimento e proliferação celular, em dois complexos - mTORC1 e mTORC2. Estudos têm investigado que a dieta materna hipoproteica prejudica a via akt-mTOR de prole adulta, influenciando na hipertrofia muscular (de Vasconcelos et al., 2022).

Essa técnica de ablação consiste na remoção cirúrgica total ou parcial de

músculos sinergistas (músculos de trabalham juntos para a execução de um movimento), resultando em uma sobrecarga funcional crônica associada a danos musculares iniciais, seguidos por uma verdadeira hipertrofia, que pode ser influenciada por fatores hereditários ou até mesmo nutricionais.

Esse estudo contribui para o estudo dos mecanismos envolvidos na hipertrofia muscular compensatória e os impactos da dieta hipoproteica nesse processo, através dos resultados observa-se que houve o impacto negativo nesse tipo de dieta na capacidade hipertrófica, principalmente no peso seco.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo indicam que a dieta hipoproteica materna prejudicou a hipertrofia muscular compensatória da prole fêmea adulta jovem. Além disso, também teve influência no peso corporal, uma vez que a prole das mães alimentadas por essa dieta teve um menor peso corporal e capacidade hipertrófica reduzida, demonstrando que o conteúdo proteico da dieta materna pode afetar o desenvolvimento e a hipertrofia muscular compensatória dos descendentes jovens.

Logo, compreende-se que a nutrição materna adequada em proteínas é crucial no processo de desenvolvimento durante os períodos críticos de desenvolvimento, bem como a relação dos insultos ambientais e mecanismos epigenéticos na saúde do indivíduo.

Esse estudo contribui para a identificação de estratégias terapêuticas e preventivas para distúrbios musculares e metabólica, sendo fundamental incentivar mais análises dos efeitos da nutrição materna na programação metabólica e muscular da prole, assim como os mecanismos envolvidos na hipertrofia muscular.

## REFERÊNCIAS

- Meng Q. et al. **Role of PI3K and AKT specific isoforms in ovarian cancer cell migration, invasion and proliferation through the p70S6K1 pathway.** Cell Signal, 2006.
- Reggiani, C. **Mechanisms Modulating Skeletal Muscle Phenotype.** Comprehensive Physiology. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2013.
- DiPasquale et al., **Urokinase - type plasminogen activator and macrophages are required for skeletal muscle hypertrophy in mice.** Am J Physiol Cell Physiol, 2007.
- Marshall et al. **The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences.** American journal of obstetrics and gynecology, 2022.
- Baker H., De Angelis B., Holland B., Gittens-Williams L., Barrett T. **Perfil vitamínico de 563 gestantes durante os trimestres de gravidez.** J. Am. Col. Nutr, 2002.
- Anderson A.S. **Sobre 'adaptação nutricional à gravidez e lactação'. A gravidez como momento de mudança alimentar?.** Proc, 2001.
- Wolfe R.R. **A palestra de Sir David P Cuthbertson de 2017. Metabolismo de aminoácidos e proteínas musculares em terapia intensiva.** Clin. Nutr., 2018.
- Carbone, J. W., & Pasiakos, S. M. **Proteína Dietética e Massa Muscular: Traduzindo a Ciência para Aplicação e Benefício para a Saúde.** Nutrientes, 2019.
- Morgane et al. **The effects of protein malnutrition on the developing central nervous system in rat.** Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 1978.
- Marino JS et al. **Beta2-integrins contribute to skeletal muscle hypertrophy in mice.** Am J Physiol Cell Physiol, 2008.
- Terena SM et al. **Systematic review of the synergist muscle ablation model for compensatory hypertrophy.** Rev Assoc Med Bras, 1992.
- de Vaconcelos, D. A. A. et al. **Maternal low-protein diet reduces skeletal muscle protein synthesis and mass via Akt-mTOR pathway in adult rats.** Frontiers in Nutrition, 2022.
- Asif, M. **The prevention and control the type-2 diabetes by changing lifestyle and dietary pattern.** Journal of Education and Health Promotion, 2014.
- Bodine et al. **Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo.** Nat Cell Biol, 2001.
- Fortes, M. A. S. et al. **Overload-induced skeletal muscle hypertrophy is not impaired in STZ diabetic rats.** Physiological Reports, 2015.

- Fortes, M. A. S. et al. **Hypertrophy stimulation at the onset of type I diabetes maintains the soleus but not the EDL muscle mass in Wistar rats.** *Frontiers in Physiology*, 2017.
- Baskin K.K., Winders B.R., Olson E.N. **Muscle as a “mediator” of systemic metabolism.** *Cell Metab*, 2015.
- Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. **mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing.** *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011.
- Hay, N.; Sonenberg, N. **Upstream and downstream of mTOR.** *Genes & development*, v. 18, n. 16, p. 1926–45, 15 ago. 2004.
- West-Eberhard, M. J. **Phenotypic plasticity and the origins of diversity** *Annu. Rev. Ecol. Syst.*, p. 249-278, 1989.
- Wells, J. C. **Maternal capital and the metabolic ghetto: An evolutionary perspective on the transgenerational basis of health inequalities.** *Am J Hum Biol*, v. 22, n. 1, p. 1-17, Jan-Feb. 2010.
- Frost, Robert A.; Lang, Charles H. **Protein kinase B/Akt: a nexus of growth factor and cytokine signaling in determining muscle mass.** *Journal of applied physiology*, v. 103, n. 1, p. 378-387, 2007.
- Toscano, A. E.; Manhaes-de-Castro, R.; Canon, F. **Effect of a low-protein diet during pregnancy on skeletal muscle mechanical properties of offspring rats.** *Nutrition*, v. 24, n. 3, p. 270-278, Mar 2008.
- Tipton, K. D., & Wolfe, R. R. **Exercise-induced changes in protein metabolism.** *Acta physiologica Scandinavica*, 1998.
- M.C.F. Passos et al. **Comportamento alimentar de ratos adultos submetidos à restrição proteica cujas mães sofreram desnutrição durante a lactação.** *Rev. Nutr.*, Campinas, 2001.
- Orden et al. **Efecto de las hormonas gonadales sobre el dimorfismo sexual en substrato de desnutrición.** *Acta physiologica, pharmacologica et therapeutica latinoamericana: organo de la Asociacion Latinoamericana de Ciencias Fisiologicas y [de] la Asociacion Latinoamericana de Farmacologia*, 1998.
- Hales, C.N., Barker, D.J.P. **Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis.** *Diabetologia*, 1992.
- Phillips SM, Van Loon LJ. **Dietary protein for athletes: from requirements to optimum adaptation.** *J Sports Sci.* 2011.

- Alway, S. E. et al. **Muscle hypertrophy models: applications for research on aging.** Canadian Journal of Applied Physiology - Revue Canadienne de Physiologie Appliquée, v. 30, n. 5, p. 591–624, 2005.
- Armstrong, R. B. et al. **Acute hypertrophic response of skeletal muscle to removal of synergists.** Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology, 1979.
- BALDWIN, K. M. et al. **Biochemical properties of overloaded fast-twitch skeletal muscle.** Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology, v. 52, n. 2, p. 467–472, 1982.
- Bodine, S. C.; Baar, K. **Analysis of skeletal muscle hypertrophy in models of increased loading.** Methods in Molecular Biology, v. 798, n. 2, p. 213–229, 2012.
- Degens, H.; Turek, Z.; Binkhorst, R. A. **Compensatory hypertrophy and training effects on the functioning of aging rat m. plantaris.** Mechanisms of ageing and development, v. 66, n. 3, p. 299–311, 1993.
- Goldberg, A. L. **Role of insulin in work-induced growth of skeletal muscle.** Endocrinology, v. 83, n. 5, p. 1071–1073, 1968.
- Gorissen et al. **Ingestion of Wheat Protein Increases In Vivo Muscle Protein Synthesis Rates in Healthy Older Men in a Randomized Trial.** The Journal of Nutrition, Volume 146, Issue 9. 2016.
- Carolina Bellato de Souza Campos; Adrienne Christine Palanch. **Maternal nutrition and fetal programming: The role of food in pre- and post-natal development.** Saúde Ver., Piracicaba, v. 17, n. 45, p. 49-59, jan.-abr. 2017.
- Timson BF. **Avaliação de modelos animais para o estudo do aumento muscular induzido pelo exercício.** J Appl Physiol, 69:1935–1945 Torrente Y, Tremblay JP, 1990.
- Hales et al. **Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64.** BMJ. 303:1019–22, 1991.
- Bolton J. H. **Dietary protein in pregnancy: its importance.** The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology, 8(1), 20–21, 1968.
- Ozanne SE, Jensen CB, Tingey KJ, Storgaard H, Madsbad S, Vaag AA. **Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression.** Diabetologia. 48:547–52, 2005.
- Mathers JC. **Nutritional modulation of ageing: genomic and epigenetic**

- approaches.** Mech Ageing Dev 127, 584-589, 2006.
- Penkler M, Hanson M, Biesma R, Muller R. **DOHaD in science and society: emergent opportunities and novel responsibilities.** J Dev Orig Health Dis. 10:268–73, 2019.
- Jones P.A & Liang G. **Rethinking how DNA methylation patterns are maintained.** Nat Rev Genet 10, 805-811, 2009.
- Gluckman PD, Hanson MA. **Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective.** Pediatr Res. 56:311-7, 2004.
- Victoria CG, Christian P, Vdaletti LP, Gatica-Domínguez G, Menon P, Black RE. **Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda.** Lancet; 397: 1388–99, 2021.
- Nascimento AL, Andrade SLLS. **Segurança alimentar e nutricional: pressupostos para uma nova cidadania?** Ciência Cultura; 62(4):34-38, 2010.
- Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Alimentação Adequada e Saudável.** 2022.
- Roma. FAO, IFAD, UNICEF, PAM e OMS. **O Estado da Segurança Alimentar e Nutricional no Mundo 2023.** Urbanização, transformação dos sistemas agroalimentares e dietas saudáveis em todo o continuum rural-urbano. 2023.
- Smith, G. I., & Mittendorfer, B. **Dimorfismo sexual no turnover proteico do músculo esquelético.** Jornal de fisiologia aplicada. 2016.
- Ethun, K. **Diferenças de sexo e gênero na composição corporal, metabolismo lipídico e regulação da glicose** Em Diferenças sexuais na fisiologia (1ª ed.). Elsevier Inc. 2016.
- Wells, J. C. **Dimorfismo sexual da composição corporal. Melhores práticas e pesquisa.** Endocrinologia clínica e metabolismo. 2007
- Kirchengast, S. **Diferenças de gênero na composição corporal desde a infância até a velhice: um ponto de vista evolutivo.** Jornal de Ciências da Vida. 2010.
- Zamboni, M., Zoico, E., Scartezzini, T., Mazzali, G., Tosoni, P., Zivelonghi, A., **Mudanças na composição corporal em idosos com peso estável: O efeito do sexo.** Envelhecimento Clínico e Pesquisa experimental, 2003.
- Frontera, W. R., & Ochala, J. **Músculo esquelético: uma breve revisão da estrutura e função.** Tecido calcificado internacional. 2015.

## ANEXO A – Ofício do Comitê de Ética



Universidade Federal de Pernambuco  
 Centro de Biociências  
 Av. Prof. Nelson Chaves, s/n  
 50670-420 / Recife - PE - Brasil  
 Fone: 2125 8842  
 ceua@ufpe.br

Recife, 19 de julho de 2023

Ofício nº 51/23

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: Prof. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos

Departamento de Nutrição/ Fisiologia Geral/ Fisiologia da Nutrição

Processo nº 114 /2022

Certificamos que a proposta intitulada "Os efeitos da dieta hipoproteica materna sobre a via akt-mtor no músculo edl em prole adulta de ratos submetidos à hipertrofia do músculo.", Registrado com o nº 114/2022 sob a responsabilidade de Prof. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos o que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 27/06/2023

Finalidade	( ) Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	27/06/2023 a 15/06/2025
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico
Nº de animais	80 animais
Peso/Idade	400g /0-90 dias
Sexo	(16 Fêmeas) e (64 Machos)
Origem: Biotério de Criação	Biotério de criação do Departamento de Nutrição da UFPE.
Destino: Biotério de Experimentação	Biotério de criação do Departamento de Nutrição da UFPE.

Atenciosamente

  
 Prof.   
 SIAPE 