



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

ROBERVAN VIDAL DOS SANTOS

**DIETA HIPERLIPÍDICA NO PERÍODO PERINATAL
INDUZ DISAUTONOMIA NA PROLE ADULTA.**

**SÃO CRISTÓVÃO
2013**

ROBERVAN VIDAL DOS SANTOS

**DIETA HIPERLIPÍDICA NO PERÍODO PERINATAL
INDUZ DISAUTONOMIA NA PROLE ADULTA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Valter Joviniano
Santana Filho

**SÃO CRISTÓVÃO
2013**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

S237d	Santos, Robervan Vidal dos Dieta hiperlipídica no período perinatal induz disautonomia na prole adulta / Robervan Vidal dos Santos ; orientador Valter Joviniano de Santana Filho – São Cristóvão, 2013. 46 f. : il. Dissertação (mestrado em Ciências Fisiológicas) –Universidade Federal de Sergipe, 2013. 1. Dieta hiperlipídica. 2. Gestação . 3. Obesidade. 4. Hipertensão. 5. Sistema nervoso autônomo. I. Santana Filho, Válter Joviniano de, orient. II. Título. CDU: 612.397
-------	---

ROBERVAN VIDAL DOS SANTOS

**DIETA HIPERLIPÍDICA NO PERÍODO PERINATAL
INDUZ DISAUTONOMIA NA PROLE ADULTA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Valter Joviniano de Santana Filho (NFT-UFS)

1º Examinador: Prof. Dr^a. Josimari de Santana Melo (NFT-UFS)

2º Examinador: Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva (UFPE)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, a minha esposa, aos meus irmãos, aos colegas de laboratório, ao meu grupo de pesquisa e as cobaias (ratos) pela elucidação de mecanismos fisiológicos e pelos resultados obtidos. Aos mestres, por lapidarem um pouco mais meu conhecimento, e a CAPES, pelo subsídio que foi de grande importância para permanência e conclusão do mestrado em ciências fisiológicas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus minha maior fonte de riqueza, por mais uma conquista na minha vida, pois, sem sua misericórdia, justiça e bondade nada disso seria possível. Aos meus pais, Renato (in memorian), pela sua integridade e o cuidado com a família, muito obrigado meu pai pela sua criação, zelo e pelo caráter moldado ao longo dos 30 anos, essa vitória dedico ao senhor. A minha mãe (Maria), pelo amor incondicional, por lutar pelos meus sonhos e pelo apoio em todas as fases da minha vida, sempre esteve do meu lado e nunca desistiu de mim mesmo nas minhas fases mais irresponsáveis, essa vitória é nossa. Ao meu irmão (Yuri) pelas palavras de apoio e pela confiança depositada o que contribui muito para eu alcançar meus objetivos, sempre acreditou no meu potencial, muito obrigado. A minha esposa (Fabiana), pelo companheirismo ao longo desses 4 anos, por renunciar dos seus sonhos para me acompanhar nos meus, pelas palavras de incentivo e pelo seu amor que é o mais importante e que me torna mais forte para prosseguir nessa caminhada. Quero agradecer-lá, e confessar que você é uma lutadora, muito obrigado pela sua batalha diária, por segurar a parte mais pesada do fardo ao longo desses dois anos e nunca ter desistido, te admiro pela sua coragem e quero reforçar mais uma vez que você foi um presente de Deus na minha vida, te amo muito.

A Prof. Dra. Luciana Catunda, pelo conhecimento e sua contribuição o que viabilizou minha entrada no programa de pós-graduação em ciências fisiológicas (PROCFIS) da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

Ao Prof. Dr. Valter Joviniano Santana Filho, que mesmo sem me conhecer, aceitou ser meu orientador, muito obrigado professor pela oportunidade, que essa parceria seja eterna e que possamos publicar muitos papers juntos.

Ao Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva pelo conhecimento adquirido na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) acerca do protocolo utilizado nos experimentos e pela coorientação.

Aos colegas de laboratório, ao meu grupo de pesquisa que contribui diretamente para que eu pudesse realizar todas as etapas dos experimentos, muito obrigado.

A todos os professores do programa meu agradecimento especial pelo conhecimento adquirido, serei eternamente grato.

À Universidade Federal de Sergipe (UFS) por acolher grandes mestres e pela oportunidade.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida.

EPÍGRAFE

"Buscai, em primeiro lugar, o Reino de Deus e a sua justiça, e todas as suas necessidades vos serão dadas por acréscimo".

(Mateus 6 – 33)

RESUMO

Dieta hiperlipídica no período perinatal induz disautonomia na prole adulta. Robervan Vidal dos Santos. São Cristovão/2013. Um suporte nutricional adequado é importante para garantir o desenvolvimento normal dos fetos. Alterações nutricionais durante o período perinatal podem levar a alterações funcionais e estruturais em vários órgãos da prole. O objetivo do estudo foi investigar o impacto de uma dieta hiperlipídica durante a gestação e a lactação na antropometria, sistema nervoso autônomo (SNA) e, cardiovascular e parâmetros bioquímicos da prole. Foram utilizadas 12 ratas (220 – 250 g) com 2 a 3 meses da linhagem Wistar. A partir da determinação da prenhez foi oferecida uma dieta hiperlipídica ou controle até o desmame dos filhotes. Os dados antropométricos da prole foram aferidos semanalmente a partir da 1ª semana pós-natal até a 14ª semana. Com 60 dias de vida, os ratos da prole hiperlipídica (PH, n = 6), ou controle (PC, n = 6), foram submetidos a processo cirúrgico para introdução de uma cânula na artéria femoral, para a mensuração da frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e sensibilidade espontânea do barorreflexo (BRS). Para investigar o controle autônomo, foram estabelecidas as bandas alta frequência (HF) e baixa frequência (LF) do intervalo de pulso (IP) e a banda LF da pressão arterial sistólica (PAS). A avaliação bioquímica foi realizada em períodos distintos aos 30, 60 e 90 dias de vida, através da metodologia dos kits da DOLES. A PH apresentou maior peso corporal a partir da 5ª semana pós natal (53 ± 1 vs 50 ± 1 g, $p < 0,05$). A PAM foi maior quando comparado com a PC (135 ± 2 vs 103 ± 1 mmHg, $p < 0,05$), PAS (160 ± 3 vs 128 ± 4 mmHg, $p < 0,05$), PAD (111 ± 2 vs 91 ± 2 mmHg, $p < 0,05$) e a FC (417 ± 23 vs 352 ± 8 bpm, $p < 0,05$), quando comparados com o grupo PC. Após análise espectral do IP e PAS, a banda LF da PAS ($6,19 \pm 0,84$ vs $2,29 \pm 0,56$ mmHg², $p < 0,05$) e a relação LF/HF do IP ($0,71 \pm 0,22$ vs $0,14 \pm 0,016$ $p < 0,05$) foi maior na PH sob condições espontâneas. A PH apresentou elevação nos níveis plasmáticos da glicemia a partir 30º dia de vida ($116,2 \pm 1$ vs $97,3 \pm 3$ mg/dL, $p < 0,05$) e na lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) (45 ± 7 vs 28 ± 4 mg/dL, $p < 0,05$) quando comparado com o controle. A partir do dia 60º dia de vida a PH aumentou os níveis séricos de triacilglicerol (TAG) ($64,6 \pm 2$ vs 49 ± 1 mg/dL, $p < 0,05$), colesterol total (CT) (86 ± 2 vs 68 ± 2 mg/dL, $p < 0,05$), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (14 ± 1 vs 10 ± 1 mg/dL, $p < 0,05$) e redução nos níveis séricos de lipoproteína de alta densidade (HDL) (38 ± 3 vs 55 ± 3 mg/dL , $p < 0,05$) quando comparados com a PC. Esses achados sugerem que uma dieta hiperlipídica durante o período perinatal ocasiona um desequilíbrio autônomo, dislipidemia e hipertensão na prole adulta.

Descritores: Dieta hiperlipídica; Gestação; Obesidade; Hipertensão; Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

High-fat diet during the perinatal period induces dysautonomia in the adult offspring. Robervan Vidal dos Santos. São Cristovão/2013.

An adequate nutritional support is important to ensure a normal development of the fetuses. Changes in the nutritional support during gestation may lead to transitory or permanent structural and functional changes of several organs of the offspring. We aimed to investigate the impact of a high fat diet during the gestation and lactation on anthropometry, cardiovascular, autonomic nervous systems (ANS) and biochemical parameters in the offspring of rats. Wistar rats was used for study. High fat diet was given from day 1 of gestation until weaning of puppies. Anthropometric data of offspring were measured weekly from the 1st postnatal week until the 14th week. Sixty days of life offspring high fat diet group (PH, n= 6) or offspring control (PC, n= 6) had femoral arteries surgically assessed for the measuring of heart rate (HR), mean (MAP), systolic (SAP) and diastolic arterial pressure (DAP), and baroreflex sensitivity (BRS). To investigate the balance of ANS, we established the high (HF) and low frequency (LF) bands of pulse interval (PI) and LF band of SAP spectrum. Biochemical evaluation was performed in three periods at 30, 60 and 90 days of life, through the methodology for Doles kits. From the 5th week postnatal the PH group increased the weight (53 ± 1 vs. 50 ± 1 , $p < 0.05$) when compared with PC. PH increased MAP (135 ± 2 vs. 103 ± 1 mmHg, $p < 0.05$), SAP (160 ± 3 vs. 128 ± 4 mmHg, $p < 0.05$), DAP (111 ± 2 vs. 91 ± 2 mmHg, $p < 0.05$) and HR (417 ± 23 vs. 352 ± 8 bpm, $p < 0.05$) when compared to PC. After spectral analysis of PI and SAP, LF band of SAP spectrum (6.19 ± 0.84 vs. 2.29 ± 0.56 mmHg², $p < 0.05$) and LF/HF ratio of PI (0.71 ± 0.22 vs. 0.14 ± 0.016 $p < 0.05$) was higher in PH under spontaneous condition. PH presented hyperglycemia starting from day 30 (116.2 ± 1 vs 97.3 ± 3 mg/dL, $p < 0.05$) and LDL (45 ± 7 vs 28 ± 4 mg/dL, $p < 0.05$). In the day 60 PH showed difference at TAG (64.6 ± 2 vs 49 ± 1 mg/dL, $p < 0.05$), CT (86 ± 2 vs 68 ± 2 mg/dL, $p < 0.05$), VLDL (14 ± 1 vs 10 ± 1 mg/dL, $p < 0.05$) and decrease HDL (38 ± 3 vs 55 ± 3 mg/dL, $p < 0.05$), when compared with PC. These findings suggest that high fat diet during pregnancy and lactation leads to autonomic misbalance, dyslipidemia and hypertension in adult offspring rats.

Descriptors: Diet; High fat; Pregnancy; Hypertension; Autonomic Nervous System.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição centesimal das dietas controle (AIN-93G), hiperlipídica (H) e labina e a contribuição energética dos macronutrientes em relação à energia total.....	17
Tabela 2 - Composição de ácidos graxos das dietas controle (AIN-93G) e hiperlipídica (% de ácidos graxos totais).....	18
Tabela 3 - Consumo de ração das ratas controle (C) e hiperlipídica (H) prenhas durante a gestação e lactação.....	24
Tabela 4 – Valores da Pressão Arterial Média (PAM), Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) entre os Grupos Prole Hiperlipídica (PH) e Prole Controle (PC).....	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Delineamento experimental.....	15
Figura 2. Média do ganho de peso total das ratas Wistar adultas na gestação (em gramas).....	23
Figura 3. Média da variação do ganho de peso da prole no período pós-natal (em gramas) de acordo com o tempo (em semanas).....	24
Figura 4. Média da ingestão de ração da prole adulta (em gramas).....	25
Figura 5. Concentração plasmática da glicose do soro coletado com (30, 60 e 90) dias de vida após 12 horas de jejum.....	25
Figura 6. Concentração plasmática de triacilglicerol (TAG) do soro coletado com (30, 60 e 90) dias de vida após 12 horas de jejum.....	26
Figura 7. Concentração plasmática de colesterol total (CT) do soro coletado com (30, 60 e 90) dias de vida após 12 horas de jejum.....	26
Figura 8. Concentração plasmática da lipoproteína de alta de densidade (HDL; painel A), lipoproteína de baixa densidade (LDL; painel B) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL; painel C) do soro coletado com (30, 60 e 90) dias de vida após 12 horas de jejum.....	27
Figura 9 – Potências dos espectros do IP na banda de baixa frequência (LF; painel A), banda de alta frequência (HF; painel B), razão LF/HF (painel C), e potência dos espectros da PAS na banda LF (painel D).....	29
Figura 10 - Sensibilidade espontânea do barorreflexo (SBR).....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIN – American Institute Nutrition
BRS – Sensibilidade espontânea do barorreflexo
CEPA - Comitê de Ética em Pesquisa com Animal
COBEA - Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CT – Colesterol total
DA – Desequilíbrio autônomo
DCV – Doença cardiovascular
DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis
DM – Diabetes Mellitus
EPM – Erro padrão da média
FC – Frequência cardíaca
HDL – Lipoproteína de alta densidade
HF – Alta frequência
IP – Intervalo de pulso
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
LF – Baixa frequência
OMS – Organização Mundial de saúde
PA – Pressão arterial
PAD – Pressão arterial diastólica
PAM – Pressão arterial média
PAS – Pressão arterial sistólica
PC – Prole controle
PH – Prole hiperlipídica
RZO – Ratos Zucker obeso
SNA – Sistema nervoso autônomo
SNC – Sistema nervoso central
SRAA – Sistema renina angiotensina aldosterona
TAG – Triacilglicerol
VFC – Variabilidade da frequência cardíaca
VLDL – Lipoproteína de muito baixa Densidade
VLf - Muito baixa frequência

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Papel dos lipídios da dieta materna no crescimento e desenvolvimento perinatal.....	4
2.2 Teoria da programação fetal.....	7
2.3 Controle Autonômico.....	9
2.4 Variabilidade da frequência cardíaca.....	10
2.5 Dieta hiperlipídica e alterações metabólicas.....	11
3. OBJETIVOS.....	13
3.1 Objetivo geral.....	13
3.2 Objetivos específicos.....	13
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	14
4.1 Animais.....	14
4.2 Grupos experimentais.....	14
4.3 Dietas experimentais.....	16
4.4 Procedimentos experimentais.....	19
4.4.1 Avaliação das ratas gestantes/lactantes.....	19
4.4.2 Avaliação da prole.....	19
4.5 Descartes.....	22
4.6 Análise estatística.....	22
5. RESULTADOS.....	23
5.1 Peso corporal.....	23
5.1.1 Mães.....	23
5.1.2 Prole.....	23
5.2 Ingestão alimentar.....	24
5.2.1 Mães.....	24
5.2.2 Prole.....	24
5.3 Avaliação bioquímica.....	25
5.3.1 Glicemia jejum.....	25
5.3.2 Triacilglicerol.....	26
5.3.3 Colesterol total.....	26
5.3.4 Lipoproteínas.....	27

5.4 Variabilidade cardiovascular.....	27
6. DISCUSSÃO.....	31
7. CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO – Aprovação comitê de ética.....	46

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve um aumento global da incidência e prevalência da obesidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, globalmente, o número de pessoas obesas seja de 700 milhões em 2015, com um adicional de 1,6 bilhão classificadas como sobrepeso (WHO 2009). Embora esta tendência seja largamente atribuída ao consumo de dietas hipercalóricas e estilo de vida sedentário, está se tornando cada vez mais claro que a suscetibilidade para obesidade é influenciada por uma interação complexa entre genética, meio ambiente e comportamento (NGUYEN e SERAG, 2010). As implicações em longo prazo para saúde são graves, pois a obesidade é um fator de risco bem estabelecido para doenças crônicas, incluído diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), câncer, e doenças cardiovasculares (DCV) (GARRISON et al., 1987).

O ambiente intrauterino é responsável pelo desenvolvimento e saúde da progênie. Perturbações a mães gestantes podem causar efeitos deletérios no feto com consequências patológicas persistentes da adolescência e vida adulta (BARKER e MARTYN 1993). O conceito da origem do desenvolvimento da saúde e da doença (Dohad) também conhecida como hipótese de Barker, tem sido colocado para descrever o aumento da incidência de doenças crônicas tais como doença cardiovascular e diabetes, em humanos e animais expostos a um ambiente intrauterino desfavorável. Dentro desses eventos estressantes que podem influenciar negativamente o desenvolvimento de diferentes tipos de células, tecidos e sistemas orgânicos destacam-se infecção materna, excesso ou carência de nutrientes (TAMASHIRO e MORAN, 2010).

O ambiente perinatal desempenha um papel importante em programar muitos aspectos da fisiologia e comportamento, incluindo metabolismo, peso corporal, regulação do balanço energético e predisposição a desordens relacionadas à saúde mental tais como ansiedade, depressão e desordens de hiperatividade e déficit de atenção (SULLIVAN, SMITH e GROVE, 2011).

A placenta é responsável por ofertar todos os nutrientes de que o feto necessita. Desta forma, qualquer alteração ou anormalidade no desenvolvimento, placentário pode afetar o tamanho fetal e o desenvolvimento bem como a saúde após o nascimento. Assim, condições de estresse durante a vida intrauterina pode levar, a restrição no crescimento fetal (MASTORCI et al., 2009), uma condição que frequentemente está

associada com início de doenças ao longo da vida como diabetes, hipertensão e doenças metabólicas (COAN et al., 2008; SIMMONS, 2007). Adicionalmente, a hipótese da Barker postula que a restrição no crescimento fetal programa a prole para desenvolver um maior fator de risco ao surgimento do diabetes na vida adulta (BARKER, 2006).

Essa relação tem sido definida como programação metabólica, onde um insulto que ocorra em períodos importantes do desenvolvimento pode resultar em alterações permanentes na estrutura e/ou função de um órgão ou ação metabólica (PETRY et al., 1997). Ainda, não está bem elucidado as diferenças nas alterações ocasionadas pela dieta materna sobre a prole no período de gestação e/ou lactação. Os protocolos mais estudados incluem a introdução da dieta materna até o desmame.

Uma alimentação rica em gordura é uma das principais causas para a etiologia da obesidade, tanto em modelos experimentais como em humanos, sem a necessidade de uma ingestão hipercalórica (JEN et al., 2003; FEOLI et al., 2003), pois as gorduras estimulam funções metabólicas que podem levar a mudanças no peso e/ou composição corporal (GAÍVA et al., 2001). Além de induzir a obesidade, o consumo excessivo de lipídios favorece o surgimento de alterações hemodinâmicas e bioquímicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e doenças cardiovasculares (FEOLI et al., 2003).

O consumo exagerado das dietas hiperlipídicas por mulheres jovens em idade reprodutiva desencadeia o aumento na prevalência da obesidade e as morbidades associadas à instalação do processo inflamatório, principalmente durante o período perinatal, o que repercute em questionamentos sobre as possíveis anormalidades que possam acometer a saúde da prole, ocasionada pelo desequilíbrio na oferta de nutrientes durante a fase de desenvolvimento (OBEN et al., 2010). Já existem dados na literatura, que associam o consumo excessivo de gordura em fases críticas do desenvolvimento com o aumento na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (BOUANANE et al., 2010; ROSS e MCGILL 2006; ALBUQUERQUE et al., 2006). Além disso, estudos demonstram que a indução da obesidade com dieta hiperlipídica em modelos experimentais está associada com aumento da atividade simpática e do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) o que contribui diretamente para o aumento da pressão arterial (ROCCHINI et al., 1999; SOWER et al., 1982; CARROLL et al., 1995).

A obesidade é uma doença inflamatória crônica que está associada às morbidades crônicas não transmissíveis como a HAS, DM e dislipidemias que contribuem para a fisiopatologia das DCV. No entanto, o presente trabalho teve como

objetivo principal, investigar se a programação metabólica associada à oferta de uma dieta hiperlipídica durante a gestação e a lactação, promove o surgimento dos fatores de riscos associados à fisiopatologia das DCV como alterações antropométricas, metabólicas e no controle autonômico da pressão arterial e frequência cardíaca da prole na vida adulta.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PAPEL DOS LIPÍDIOS DA DIETA MATERNA NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO PERINATAL

A nutrição no início da vida é fundamental para a maturação das características morfofuncionais na vida adulta. Uma dieta balanceada é importante para o crescimento/desenvolvimento e consolidação de um padrão morfofisiológico normal do feto (SMART e DOBBING, 1971; MORGANE, AUSTIN-LAFRANCE, BRONZINO et al., 1993). O papel de alguns tipos de lipídios da dieta é bem definido na literatura, sendo fundamentais para o crescimento e desenvolvimento do indivíduo muito embora saibamos que a maioria das dietas maternas seja pobre quanto à presença de determinados ácidos graxos, principalmente os essenciais (CLANDININ, CHAPPELL, LEONG et al., 1980; NEURINGER e CONNOR, 1986; LEAF, LEIGHFIELD, COSTELOE et al., 1992; FOREMAN-VAN DRONGELEN, VAN HOUWELINGEN, KESTER et al., 1995). As dietas ocidentais geralmente apresentam baixo teor de ω -3 (ácido linolênico) e elevados teores de gorduras saturadas e ω -6 (ácido linoléico), sendo este último, encontrado em abundância na maioria dos óleos vegetais (soja, girassol, milho) (GIBSON, MUHLHAUSLER e MAKRIDES, 2011).

Os ácidos graxos não esterificados são capazes de atravessar a barreira placentária sem maiores modificações, assim como o colesterol também pode ser transferido pela placenta, embora a eficiência desse processo dependa da idade gestacional (HERRERA, AMUSQUIVAR, LOPEZ-SOLDADO et al., 2006). Durante períodos iniciais da gestação ocorre um acúmulo de gordura e principalmente de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (AGPI-CL) derivados tanto da dieta quanto do metabolismo materno (LOPEZ-LUNA, MUNOZ e HERRERA, 1986). Estes estoques são transferidos durante o terceiro trimestre de gestação, quando a taxa de crescimento do feto é máxima e os requerimentos destes ácidos graxos estão aumentados (HERRERA, AMUSQUIVAR et al., 2006). Alterações na ingestão de ácidos graxos durante a gestação podem afetar sua transferência pela placenta acarretando consequências para maturação neuronal e desenvolvimento do feto (HERRERA, AMUSQUIVAR et al., 2006). O ácido graxo de cadeia longa ω -3 (ácido linolênico) é um dos mais abundantes do sistema nervoso central de mamíferos (INNIS, 2008). As formas biologicamente ativas desse ácido graxo são os ácidos 17 docosa-hexanóico

(DHA) e eicosapentanóico (EPA) primariamente derivados de produtos de origem marinha (óleos de peixe e algas) (INNIS, 2008).

Durante a gestação, o DHA necessário para o desenvolvimento fetal é fornecido através da placenta (COLETTA, BELL e ROMAN, 2010). Este fornecimento tanto durante a gestação quanto na lactação depende do consumo materno (KING, BUTTE, BRONSTEIN et al., 1994). Ocorre uma aceleração do crescimento do encéfalo do feto durante a segunda metade da gestação, sendo fundamental para o neurodesenvolvimento a presença de DHA e EPA (CRAWFORD, HASSAM e WILLIAMS, 1976; CRAWFORD, HASSAM e STEVENS, 1981). Estudos em animais demonstram que a redução na ingestão de DHA durante o período fetal causa alterações no metabolismo de neurotransmissores, entre eles dopamina e serotonina, além da atividade de receptores (INNIS, 2007). Déficits comportamentais em testes de aprendizado e aumento de comportamentos estereotipados foram observados quando dietas elevadas em gordura são deficientes em DHA (WAINWRIGHT, 2002). Entretanto os efeitos deletérios da baixa ingestão de ácidos graxos sobre funções cerebrais dependem da duração, da severidade do insulto e em qual estágio do desenvolvimento o mesmo ocorre (GEORGIEFF e INNIS, 2005). Uma restrição prolongada é capaz de promover modificações na neurogênese, arborização dendrítica, sinaptogênese e mielinização (GEORGIEFF e INNIS, 2005).

Durante a lactação, a fração lipídica do leite materno representa a maior fonte de energia para o lactente contribuindo com 40 a 55% do total de energia ingerida, e provê nutrientes essenciais tais como as vitaminas lipossolúveis e os ácidos graxos poliinsaturados (INNIS, 2003). Os ácidos graxos que compõem os lipídios do leite são em grande número pertencentes a dois grupos: o dos ácidos graxos saturados e o dos ácidos graxos insaturados (CONNOR, 2000). A qualidade dos lipídios da dieta materna tem influência direta no perfil de ácidos graxos do leite secretado (DA CUNHA, MACEDO DA COSTA e ITO, 2005). Uma dieta rica em carboidratos irá favorecer a síntese endógena dos ácidos graxos de cadeia curta e média e uma dieta rica em ácidos graxos poliinsaturados vai determinar maiores níveis destes no leite secretado (BARBER, CLEGG, TRAVERS et al., 1997).

Por outro lado, lactentes que recebem leite contendo baixo teor de lipídios tendem a mamar mais frequentemente e por maiores períodos de tempo, causando um aumento no volume do leite ingerido (VILLALPANDO e DEL PRADO, 1999). Há também uma correlação positiva entre o ganho de peso durante a gestação e o conteúdo

de lipídios do leite (VILLALPANDO e DEL PRADO, 1999). Dessa forma, a relação entre a ingestão dietética materna de lipídios, a composição corporal adiposa materna e a concentração de lipídios no leite é de crucial importância durante o período neonatal (VILLALPANDO e DEL PRADO, 1999).

Por ser um nutriente fundamental para o desenvolvimento e crescimento do neonato, o metabolismo lipídico materno e na glândula mamária sofre uma grande alteração para fornecer este nutriente durante a produção de leite (HERRERA, 2002b). Os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa no leite materno podem originar-se da ingestão dietética materna, dos estoques maternos e da síntese endógena a partir de seus precursores com 18 carbonos pela glândula mamária (KOLETZKO, RODRIGUEZ-PALMERO, DEMMELMAIR et al., 2001).

A dieta materna influencia o conteúdo no leite dos ácidos eicosapentanoico docosahexanoico e araquidônico, que pode aumentar pelo consumo de algumas de suas fontes como peixe, leite, carne e ovos (KOLETZKO, RODRIGUEZ-PALMERO et al., 2001). Os AGPI-CL quando oriundos da dieta são absorvidos, reesterificados em triacilgliceróis, entram na circulação na forma de quilomicrons, e são rapidamente transferidos para a glândula mamária pela ação da lipase lipoprotéica, sendo em seguida transferidos para o leite materno (KOLETZKO, RODRIGUEZ-PALMERO et al., 2001). Os triacilgliceróis hepáticos também são transportados (como VLDL) do fígado para a glândula mamária e, liberados deste tecido por ação da lipase lipoprotéica (KOLETZKO, RODRIGUEZ-PALMERO et al., 2001). Durante a lactação, a atividade da lipase lipoprotéica diminui no tecido adiposo e aumenta no tecido mamário, indicando um aumento da captação de ácidos graxos para este tecido (KOLETZKO, RODRIGUEZ-PALMERO et al., 2001).

A qualidade e a quantidade de lipídios disponibilizados durante o período perinatal são de total responsabilidade materna (HERRERA, 2002a). É a dieta consumida pela mãe que garantirá um pleno desenvolvimento e crescimento do indivíduo em períodos iniciais (MCARDLE, ANDERSEN, JONES et al., 2006). Embora os lipídios em excesso seja um fator preditor ao surgimento de doenças metabólicas na vida adulta, eles apresentam papel importante principalmente para o desenvolvimento de estruturas cerebrais e sistema imune (CABRAL, 2005; FREEMAN, HALEY-ZITLIN, STEVENS et al., 2011). Portanto em fases iniciais a dieta rica em lipídios pode promover maior crescimento e melhor desenvolvimento do indivíduo.

2.2 TEORIA DA PROGRAMAÇÃO FETAL

A teoria de programação fetal sugere que eventos desfavoráveis durante a vida intrauterina, como exemplo pode-se citar excesso ou carência de nutrição durante o período perinatal, induzem respostas compensatórias no feto que, decorrente da plasticidade nesse período de desenvolvimento, persistem e, assim, provocam limitações na adaptabilidade da vida adulta (GLUCKMAN e HANSON, 2004; BARKER e MARTYN, 1993).

O desenvolvimento humano ocorre durante o período perinatal que compreende gestação e lactação. É no período pré-natal e até os primeiros anos de vida que ocorre o crescimento e o desenvolvimento do sistema nervoso central (SANTOS-MONTEIRO et al., 2002) e endócrino (SYMONDS et al., 2001). Durante esse período, o hipotálamo é susceptível às influências ambientais, o que pode contribuir para o surgimento de doenças na vida adulta (DAVIDOWA e PLAGEMANN, 2001), como exemplo, podem-se citar alterações no consumo alimentar e no desenvolvimento da obesidade (DIETZ, 1994). Portanto, durante a lactação e gestação, o feto está mais vulnerável ao estresse, o que pode comprometer a formação e a função de sistemas fisiológicos, comprometendo a saúde da prole na vida adulta.

O processo pelo qual a introdução de estímulos danosos são aplicados no período perinatal que podem exercer alterações permanentes na estrutura e função do organismo é denominado como programação fetal (LUCAS, 1998). O mecanismo da programação fetal ainda não está completamente compreendido, mas possivelmente, ocorre devido a mudanças na transcrição dos genes, ocasionando alterações na atividade metabólica, nos processos de controle da homeostase, diferenciação celular e na estrutura de tecidos (BURDGE et al., 2007). Estas alterações na estrutura dos tecidos podem ser desencadeadas pelo comprometimento do número e/ou o tipo de células presentes no tecido durante a fase de desenvolvimento, o que pode afetar significativamente as funções fisiológicas (LANGLEY-EVANS, 2006), contribuindo para o surgimento de patologias como diabetes, doença cardiovascular e síndrome metabólica (GODFREY e BARKER, 2000).

Modificações ambientais, doenças, estresse e dieta durante a gestação e a lactação são alguns dos fatores que podem desencadear alterações nas funções fisiológicas da prole (FOWDEN et al., 2006). Estudos indicam que o padrão alimentar durante o período perinatal pode repercutir na saúde do indivíduo ao longo da vida

(BARKER e MARTYN, 1993; LUCAS, 1998; BURDGE et al., 2007). Segundo Fowden e colaboradores (2006), a nutrição materna exerce um importante papel no desenvolvimento e modulação dos sistemas fisiológicos do feto em formação. Em um estudo experimental, Widdowson e McCance (1963) observaram que ratos desnutridos durante o período de lactação ganharam peso mais lentamente ao longo da vida, mesmo com acesso livre a alimentação após o desmame, porém, se o período de desnutrição ocorresse 60 e 90 dias de vida os animais recuperavam o peso rapidamente e não haveria diferença do grupo controle.

Estudos epidemiológicos realizados por Barker et al. (1993) reforçam a importância da alimentação no início da vida, pois, existe uma relação direta entre a restrição no crescimento intrauterino e a incidência de doenças cardiovasculares na vida adulta. Pesquisas experimentais apontam que uma dieta materna hipoprotéica durante a gestação e lactação induz a alterações fisiológicas e estruturais na prole adulta como alterações no crescimento somático, resposta ao tratamento com antidepressivos, comportamento alimentar e alterações metabólicas (TOSCANO et al., 2008; BARRETO-MEDEIROS et al., 2007; OZANNE et al., 2004; LANGLEY-EVANS., 2006).

Alterações no peso ao nascer e o aumento da pressão sanguínea na vida adulta são alterações fisiológicas que são associadas com a desnutrição materna no período perinatal (LANGLEY-EVANS, 2006; GODFREY e BARKER, 2001). Portanto, estudos sugerem que a desnutrição durante a gestação e a lactação, contribui diretamente para que estas alterações fisiopatológicas ocorram na vida adulta da prole (BARKER, 2006). Ainda que, desnutrição acometa a saúde de muitos indivíduos ao redor do mundo, a obesidade tem aumentado significativamente contribuindo para o aumento da incidência de doenças relacionadas ao aparelho circulatório. Segundo a OMS as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que podem ser prevenidas a partir da educação nutricional e posteriormente com a modificação de hábitos alimentares, atingem cerca de 45,9% da população mundial e a estimativa é que esses números aumentem para dois terços em 2020 (CHOPRA, GALBRAITH e DARNTON-HILL 2002).

Assim, faz-se necessário redirecionar o modelo experimental para o padrão alimentar atual que se caracteriza por alimentos de alta palatabilidade com alta concentração calórica, ricos em gordura saturada e açúcares simples, também conhecido

como dieta ocidentalizada, fast-food ou de cafeteria (CESARETTI e JUNIOR, 2006) que hoje assume um padrão alimentar global (DIEZ, 2003).

Estudos experimentais mostram que a exposição do feto à dieta hiperlipídica aumenta a pressão sanguínea (KHAN et al., 2003), causa lesão pró-aterogênica (PALINSKI et al., 2001), disfunção endotelial (KHAN et al., 2005) e resistência à insulina (TAYLOR et al., 2005). Além disso, um estudo de coorte com 504 gestantes encontrou relação positiva entre o peso ao nascer e o consumo materno de gordura (WATSON e MCDONALD, 2009).

2.3 CONTROLE AUTONÔMICO

O sistema nervoso autônomo (SNA) é subdividido em simpático e parassimpático, controlando diversas ações no sistema cardiovascular (TAYLOR, 1994). É responsável pela regulação da frequência cardíaca, no controle momento a momento da pressão arterial (PA), constrição e relaxamento dos vasos sanguíneos, todas essas funções tem como principal objetivo manter a estabilidade do músculo cardíaco (SINGH et al., 1999). A atividade simpática e parassimpática se encontram continuamente ativadas. O sistema nervoso central (SNC) é o responsável pela intensidade de ativação do controle autonômico podendo aumentar ou diminuir respeitando as necessidades do organismo (SIQUEIRA-BATISTA et al; 2004). A atividade de cada subdivisão do sistema nervoso autônomo (SNA) na maioria das condições fisiológicas é observada pela inibição de um dos ramos (MALLIANI et al., 1991).

Estudos demonstram que animais saudáveis quando são induzidos ao consumo de dietas hipercalóricas ou hiperlipídicas, sofrem um aumento da atividade simpática, do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e conseqüentemente um aumento da PA (ROCCHINI et al., 1999; SOWER et al., 1982; CARROLL et al., 1995).

O aumento da pressão arterial é uma patologia que está diretamente relacionada com a obesidade ou a introdução de uma dieta hiperlipídica no período perinatal. Esta comorbidade é uma característica comum ao excesso de peso em humanos e em modelos animais o que contribui para o aumento da atividade simpática que ocasiona vasoconstrição periférica e aumento da reabsorção tubular renal de sódio elevando os níveis pressóricos (RAHMOUNI et al., 2005).

Estudos recentes demonstraram que a resistência central a leptina é a relação direta entre obesidade e aumento da atividade simpática. Além, do seu papel endócrino

na homeostase do metabolismo e apetite, ele interage diretamente no hipotálamo mais especificamente no núcleo paraventricular causando uma hiperatividade simpática. A insulina um dos hormônios reguladores da lipogênese e dos níveis glicêmicos também contribui para o desequilíbrio do balanço autonômico direcionada aos rins em modelos de animais obesos (RAHMOUNI et al., 2005; CARVALHEIRA et al., 2005). Alguns parâmetros bioquímicos como aumento dos ácidos graxos livres circulantes e níveis séricos diminuídos de grelina e adiponectina contribuem com o aumento da atividade simpática (RAHMOUNI et al., 2005).

Uma elevação dos ácidos graxos livres no plasma em humanos ocasiona um menor responsividade à sensibilidade espontânea do barorreflexo (BRS), o que predomina um aumento do controle simpático e uma hipoatividade parassimpática na variabilidade da frequência cardíaca (PAOLISSO et al., 2000).

2.4 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) permite uma análise não invasiva e seletiva da modulação autonômica, que pode ser utilizada como uma ferramenta importante para o prognóstico de doenças cardiovasculares. Pesquisas sugerem que uma hiperatividade no componente simpático e uma redução na atividade parassimpática, são alterações que podem ser associadas com uma diminuição na variabilidade da frequência cardíaca e pode-se relacionar com aumento da morbidade e mortalidade cardíaca. No entanto, indivíduos que apresentam uma alta VFC refletem uma melhor saúde do sistema cardiovascular e uma regulação adequada do controle autonômico da pressão arterial. (PASHOAL, PETRELLUZZI e GONÇALVES, 2002).

A VFC pode ser usada para avaliar o desequilíbrio autonômico (DA), doenças e mortalidade (SZTAJZEL, 2004). As mensurações VFC, em ambos os domínios, do tempo e da frequência tem sido usado com sucesso como índice da atividade vagal (THAYER, YAMAMOTO e BROSSCHOT 2010). No entanto, existem algumas diferenças entre os parâmetros VFC encontrado em alguns estudos, o consenso é que valores baixos dos índices da função vagal estão associados prospectivamente com morte e disfunção (HEART RATE VARIABILITY, 1996). Atividade parassimpática e VFC tem sido associada com disfunção imune e inflamação, que tem sido relacionada

com um serie de condições incluindo doença cardiovascular (DCV), e diabetes (KIECOLT-GLASER et al., 2002; ERSHLER e KELLER 2000).

O DA, caracterizado pela desregulação no balanço entre a atividade simpática e atividade parassimpática, está associado com várias condições patológicas. Portanto, o DA pode ser uma via final comum para aumentar a morbidade e mortalidade a partir de uma série de condições e doenças, incluindo a doença cardiovascular (KLEIGER et al., 1987; GERRITSEN et al., 2001).

2.5 DIETA HIPERLIPIDÍCA E ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Uma dieta hiperlipídica está bem descrito na literatura que é um dos principais fatores indutores da obesidade tanto em modelos animais como em humanos (JEN et al., 2003 e FEOLI et al., 2003), mesmo que não seja acompanhada com uma ingestão hipercalórica. O tipo de gordura estimula alterações nas funções metabólicas, gerando mudanças no peso e na composição corporal (GAÍVA et al., 2001).

O consumo excessivo de gorduras além de induzir obesidade estimula o surgimento das comorbidade associadas ao aumento da adiposidade como a elevação da pressão arterial, o diabetes mellitus, as dislipidemias e as doenças cardiovasculares (FEOLI et al., 2003).

O aumento dos níveis séricos de lipídios circulantes é definido como dislipidemia, o que compromete a função cardiovascular devido ao depósito de gordura nas artérias de médio e grande calibre comprometendo a elasticidade e posterior calcificação devido à deposição da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (SHILS, SHIKE e OLSON, 2005).

Estudos experimentais em ratos que introduziram uma dieta hiperlipídica durante a gestação e lactação mostraram alterações no metabolismo de macronutrientes (glicídico e lipídico), na função endotelial mesmo sem alterações no peso (NADERALI et al., 2001). O alto índice de açúcares simples presente na composição da dieta e ácidos graxos contribui diretamente para que alterações metabólicas como a resistência à insulina, hipertrigliceridemia, diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), aumentam a probabilidade de indivíduos expostos a essa dieta durante o período perinatal desenvolverem doença cardiovascular (DCV), diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica (SCHMIDT e DUNCAN, 2003).

Já está bem descrito na literatura que os ácidos graxos introduzidos na dieta podem alterar a composição dos triacilgliceróis armazenados e dos fosfolipídios que se encontram nas membranas celulares e tecidos, e podem se acumular nos tecidos fetais, pela capacidade de atravessar a barreira placentária e também pelo leite materno (ALBUQUERQUE et al., 2006).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar as alterações murinométricas, bioquímicas e o controle autonômico da pressão arterial e frequência cardíaca na prole de ratas que foram alimentadas com uma dieta hiperlipídica ou controle no período perinatal.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar em ratas gestantes, lactantes que consumiram dieta hiperlipídica ou controle:

- Evolução ponderal durante a gestação.
- Consumo alimentar (g) durante a gestação e lactação.

Analisar aos 30, 60 e 90 dias de vida na prole de ratas que receberam uma dieta hiperlipídica ou controle, as repercussões sobre:

- Evolução ponderal.
- Consumo alimentar.
- Perfil lipídico e glicêmico plasmático.
- Parâmetros cardiovasculares pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD).
- Avaliar a variabilidade do intervalo de pulso e pressão arterial no domínio da frequência.
- Determinar a sensibilidade espontânea do barorreflexo.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais

Para o estudo foram utilizados ratos de ambos os sexos da linhagem Wistar provenientes do biotério do Central da Universidade Federal de Sergipe. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno (máximo 4 animais/gaiola), com água e ração *ad libitum*. A temperatura foi mantida de 22 a 25°C.

O presente trabalho atendeu as normas para a realização de pesquisa em animais e todos os procedimentos foram de acordo com os princípios éticos da experimentação animal preconizados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA, 1991) sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da UFS (CEPA/UFS) conforme o protocolo 12/2012 (anexo 1).

A dieta controle (AIN-93G) continha valores adequados de todos os macronutrientes e a dieta experimental foi manipulada para que apresentasse elevado teor de gordura (tabela 1).

4.2 Grupos experimentais

Foram utilizadas 10 ratas Wistar virgens, com idade entre 90 e 120 dias de vida e peso médio 225 (± 25) gramas. Elas foram acasaladas com ratos machos na proporção de 2:1. O esfregaço vaginal era realizado diariamente e a presença de espermatozoide no esfregaço indicava o início da gestação, sendo as ratas divididas em dois grupos conforme a dieta recebida: Controle (C, n=5) e Hiperlipídica (H=5). Após 24 horas do nascimento das ninhadas, realizou-se o ajuste para oito neonatos sendo respeitada, quando possível, a mesma proporção de machos e fêmeas. Nos protocolos experimentais foram utilizados somente machos para evitar a influência de flutuações hormonais nos resultados. É importante salientar que as mães foram mantidas na mesma dieta até o desmame dos filhotes.

De acordo com a dieta administrada nos diferentes períodos de vida os grupos de filhotes se distribuíram da seguinte forma:

1. **Prole Controle (PC):** filhos de mães alimentados com dieta controle para roedores em fase de crescimento durante a gestação e lactação (AIN-93G).
2. **Prole Hiperlipídica (PH):** filhos de mães alimentadas com dieta hiperlipídica na gestação e lactação.

Ressalta-se que após o desmame a dieta controle passou a ser ração comercial desenvolvida para ratos de laboratório (Labina®). Segundo o fabricante (Purina do Brasil LTDA), tal dieta contém o mínimo de 23% de proteína bruta, extrato etéreo mínimo de 4%, o máximo de 10% de mineral, o máximo de 5% de matéria fibrosa e possui 3,6Kcal/g.

4.3 Dietas experimentais

A dieta utilizada como controle durante o período de gestação e lactação foi a AIN-93G, à base de caseína, específica para roedores em fase de crescimento (Tabela 1) (REEVES, 1993).

A formulação da dieta experimental hiperlipídica teve como base na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) e a dieta controle, AIN-93G (Tabela 1), sendo realizado alguns ajustes na sua composição centesimal. Dentre estes ajustes encontra-se o aumento do teor de lipídeos e carboidratos simples, de forma a incrementar fatores organolépticos, culminando com odor e textura agradável, assemelhando-a a dieta ocidental, e a adequação do teor protéico, visto que os percentuais de proteína da dieta “POF” são inadequados para a fase de reprodução e crescimento em ratos e finalmente um ajuste para a fase de manutenção dos ratos (15,5g% de proteína). A Tabela 1 expõe a comparação de macronutrientes das dietas administradas durante a pesquisa.

As dietas, com exceção da Labina®, foram confeccionadas pelo Laboratório de Nutrição Experimental e Dietética (LNED) do Departamento de Nutrição, UFPE. Os ingredientes secos que compunham as dietas eram misturados e peneirados para adequada homogenização. Em seguida, adicionou-se os componentes líquidos ou semi-sólidos antes da adição de água. A etapa seguinte foi seca-las em estufa com circulação

de ar a 60-70° C durante 24-36h. As dietas eram armazenadas a 4°C até o momento de uso.

Tabela 1 - Composição centesimal das dietas controle (AIN-93G), hiperlipídica (H) e labina e a contribuição energética dos macronutrientes em relação à energia total.

Ingredientes	Dietas		Nutrientes	Dietas	
	AIN-93G g/100	Hiperlipídica g/100		AIN-93G g/100	Hiperlipídica g/100
Amido de milho	52,9	11,8	Proteína total	17,3	20,8
Farinha de trigo	-	12,0	Proteína Animal	17,0	16,0
Biscoito de maisena	-	7,2	Proteína Vegetal	0,3	4,8
Farinha de soja	-	8,5	Lipídio	7,0	14,7
Soja	-	0,1	Carboidrato	55,0	51,7
Banha	-	5,5	Fibras (celulose)	5,0	0,3
Margarina (65% de lipídio)	-	3,5	Mix mineral	3,5	2,5
Creme de leite (20% de lipídio)	-	3,0	Mix Vitaminas	1,0	0,7
Caseína (proteína>85%)	20,0	20,0	DL-metionina	0,3	0,3
Sacarose	10,0	20,0	Bitartarato de colina	0,25	0,25
Óleo de soja	7,0	4,0	BTH	0,0014	0,0014
Fibras (celulose)	5,0	0,3	Composição de acordo com o valor energético total (%)		
Mix mineral (AIN-93G-MX)	3,5	2,5		AIN-93G g/100	Hiperlipídica g/100
Mix vitaminas (AIN-93G-VX)	1,0	0,7	Proteína	18,0	19,0
DL-metionina	0,3	0,3	Lipídio	19,0	31,0
Bitartarato de colina	0,25	0,25	Carboidrato	63,0	49,3
Butilhidroquinona (BTH)	0,0014	0,0014	Labina® **		
Cloreto de sódio	-	0,36	Proteína		26
Soma	100,0	100,0	Lipídio		11
Energia (Kcal/g)	3,6	4,2	carboidrato		63

Fonte: Hiperlipídica- Adaptado da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2002/2003; AIN-93G- Adaptado de Reeves, 1997. *Os cálculos da composição centesimal foram baseados nas informações nutricionais enviadas pela empresa fornecedora dos produtos, pela Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) e análise do LEAAL ** Dieta normocalórica (Purina®), determinado pelo Instituto Adolfo Lutz, 1985.

4.3.1 Composição de ácidos graxos das dietas

Inicialmente, foram extraídos os lipídios das dietas por transesterificação direta, seguindo-se de análise em um cromatógrafo a gás (Shimadzu GC-14B, Japão) com um FID detector. A coluna foi SUPELCOWAX (30 m x 0,25 mm x 0,25 lm), com um fluxo de 1,3 mL min⁻¹ de hélio, durante um tempo de execução de 60min. A composição de ácidos graxos das dietas está apresentada na tabela 2. As análises foram realizadas no Laboratório de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco.

Tabela 2 - Composição de ácidos graxos das dietas controle (AIN-93G) e hiperlipídica (% de ácidos graxos totais).

Ácidos graxos	Controle (AIN-93G)	Hiperlipídica
C6:0	nd	42,1
C8:0	0,02	nd
C10:0	0,03	nd
C12:0	0,2	8,16
C14:0	0,19	1,15
C15:0	0,02	1,53
C16:0	9,27	11,25
C18:0	15,31	3,4
C20:0	0,33	nd
C22:0	0,51	nd
C23:0	0,07	nd
C24:0	0,04	nd
Total saturado	25,99	67,59
C14:1	nd	1,84
C16:01	2,72	0,64
18:01n9	9,36	13,99
20:01	0,24	nd
Total monoinsaturado	12,32	16,47
18:2n6	55,36	14,07
18:3n3	6,04	1,87
20:02	0,04	nd
20:5n3	0,03	nd
22:2n	0,05	nd
22:6n3	0,13	nd
Total poliinsaturado	61,65	15,94
18:2n6/18:3n3	9,17	7,52
P/S	5,0	1,0

Dieta controle (AIN-93G) e Dieta hiperlipídica (H). A principal fonte de gordura na dieta controle foi o óleo de soja. As principais fontes de gordura na dieta H foram banha, gordura animal, manteiga e óleo de soja. P / S - poliinsaturados/saturados. nd = não determinado.

4.4 Procedimentos experimentais

4.4.1 Avaliação das ratas gestantes/lactantes

Evolução ponderal

A aferição do peso corporal foi realizada semanalmente, iniciando no 1º dia de confirmação da gestação, prosseguindo durante toda gestação. Foi realizada sempre no mesmo horário, estabelecido entre 7h30min e 8h00min. Foi utilizada uma balança eletrônica digital, marca Marte XL 500, classe II, capacidade máxima 500g (menor divisão 0,001g).

Consumo alimentar

Foi realizado semanalmente durante toda a gestação e lactação o consumo individual dos animais. Durante estes períodos, fase inicial e final do experimento os animais foram dispostos em gaiolas individuais verificando-se semanalmente o consumo das dietas controle e hiperlipídica ad libitum. Verificou-se o consumo alimentar de acordo com a seguinte fórmula (LOPES DE SOUZA, OROZCO-SOLIS, GRIT et al., 2008):

$$\text{Consumo alimentar} = (\text{Peso da ração ofertada (g)}) - (\text{Peso da sobra da ração na semana posterior (g)})$$

4.4.2 Avaliação da prole

Evolução ponderal

A aferição do peso corporal foi realizada semanalmente na prole, iniciando no dia do parto (1º semana pós-natal) até a vida adulta (14º semana pós-natal). Foi realizada sempre no mesmo horário, estabelecido entre 7h30min e 8h00min. Para avaliar a evolução do ganho de peso foi realizado através do peso corporal total (machos e fêmeas) e sexagem para avaliar as diferenças no ganho de peso em machos e fêmeas. Foi utilizada uma balança eletrônica digital, marca Marte XL 500, classe II, capacidade máxima 500g (menor divisão 0,001g).

Consumo alimentar

Foi realizado diariamente em um período de 15 dias entre os dias 75 e 90 pós-parto. Durante estes períodos, fase inicial e final do experimento os ratos foram dispostos em gaiolas individuais verificando-se diariamente o consumo da dieta Labina® ad libitum. Verificou-se o consumo alimentar de acordo com a seguinte fórmula (LOPES DE SOUZA, OROZCO-SOLIS, GRIT et al., 2008):

$$\text{Consumo alimentar} = (\text{Peso da ração ofertada (g)}) - (\text{Peso da sobra da ração no dia posterior (g)})$$

Avaliação bioquímica

No 30º, 60º e 90º dias de vida, os animais foram mantidos em um período de 12 horas de jejum e logo após foram anestesiados com halotano, e com o auxílio de um capilar de vidro heparinizado, foi coletado sangue através do plexo retro-orbital. O sangue coletado (cerca de 1 ml) acondicionado em um tubo de separação e posteriormente centrifugado a 3500 rotações por minuto (rpm) por 5 minutos para obtenção do soro. O sobrenadante foi retirado com auxílio de uma pipeta e transferido para um tubo Eppendorf®, o qual foi encaminhado para realização das análises bioquímicas dos seguintes substratos: glicose, colesterol total (CT), triacilglicerol (TAG) lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Para dosar as concentrações plasmáticas utilizou-se testes enzimáticos colorimétricos da marca Doles, sendo que a leitura dos substratos foi realizada no espectrofotômetro da marca FEMTO e modelo 800 XI, de acordo com as normas estipuladas pelo fabricante. Para dosar a lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C) foi utilizada a fórmula de Friedewald:

$$\begin{aligned}\text{VLDL-C} &= \text{triacilglicerol (mg/dL)} \div 5 \text{ (cinco)} \\ \text{LDL-C} &= \text{Colesterol total (mg/dL)} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL-C})\end{aligned}$$

Avaliação cardiovascular

Vinte e quatro horas antes do estudo hemodinâmico, os animais com 60 dias de vida, submetidos a este protocolo foram anestesiados com tiopental sódio (50 mg/kg, i.p.) e foi realizada cirurgia para implante dos cateteres de polietileno na artéria femoral, para registro da pressão arterial. Após a cirurgia, os animais receberam uma dose (1,1 mg/kg) de Banamine (flunixinina-meglumina - Schering) I.P. Os animais ficaram em recuperação por 24 horas até o início dos experimentos.

O registro da pressão arterial e da frequência cardíaca foi realizado em animais não anestesiados por meio da conexão da cânula da arterial femoral com o transdutor mecanoelétrico de pressão (ML866/P, ADInstruments, Power Lab, Bella Vista, NSW, Australia), cujo sinal foi devidamente amplificado, digitalizado por meio de uma interface analógico/digital e amostrado a 5000 Hz em um microcomputador equipado com um software apropriado (ChartTM Pro, ADInstruments, Bella Vista, NSW, Australia), para posterior análise. A pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foram derivadas da pressão arterial pulsátil (PAP).

Avaliação autonômica

A análise da variabilidade do intervalo de pulso (IP) e da pressão arterial sistólica (PAS) foi realizada usando um programa computacional específico (CardioSeries v2.3 - <http://sites.google.com/site/cardioseries>). Séries temporais, batimento-a-batimento, obtidas das gravações da PA pulsátil foram convertidas a pontos de dados a cada 100 ms usando interpolação spline cúbica (10 Hz). A série interpolada foi dividida em conjuntos sequenciais de 512 pontos de dados (51.2s) sobrepostos em 50%. Antes de calcular a densidade espectral de potência, os segmentos foram inspecionadas visualmente e os dados não estacionários não foram tidos em consideração. Uma janela de Hanning foi utilizada para atenuar os efeitos de ponta a análise do espectro foi calculada usando o algoritmo da Transformada Rápida de Fourier para séries temporais discretas. O espectro foi integrado na banda de baixa frequência (LF: 0,2 a 0,75 Hz) e na banda de alta frequência (HF: 0,75 a 3,0 Hz), e os resultados são apresentados na forma absoluta e normalizada, pela divisão da potência do componente de LF, ou de HF, pela potência espectral total, da qual se subtraiu a

potência da banda de muito baixa frequência (VLF: $< 0,2$ Hz), multiplicando-se o resultado por 100.

A sensibilidade espontânea do barorreflexo foi quantificada por meio do método da sequência, descrito por DI RIENZO et al., 1985. Foi utilizado um programa computacional personalizado (CardioSeries v2.3 - <http://sites.google.com/site/cardioseries>), o qual processou series temporais, batimento-a-batimento, da PAS e do IP, buscando detectar sequências de pelo menos quatro batimentos consecutivos em que aumentos na PAS foram seguidos por um alongamento do IP (sequências de subida) e diminuições na PAS foram seguidas por um encurtamento do IP (sequências de descida), com uma correlação linear superior a 0,85. A média do coeficiente angular das linhas de regressão linear entre a PAS e o IP foi utilizada como índice da sensibilidade espontânea do barorreflexo (ganho do barorreflexo).

4.5 Descartes

Após a eutanásia dos animais, as carcaças foram depositadas em sacos plásticos apropriados e armazenadas no freezer de coleta de material biológico situado no Biotério do Departamento de Fisiologia da UFS para posterior recolhimento durante a coleta de lixo hospitalar. Os resíduos perfurocortantes foram armazenados em caixas adequadas e levados até o hospital universitário para descarte junto ao material hospitalar.

4.6 Análise estatística

Para a análise estatística foi empregado o Teste t de Student não pareado para análise das variáveis independentes, e a análise de variância two way ANOVA para análise de mais de dois grupos sob influência da dieta controle ou hiperlipídica com post-hoc teste de Bonferroni. Resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Em todos os cálculos foi fixado um nível crítico de 5% ($P < 0.05$). O software utilizado em todos os testes estatísticos foi GraphPad Prism versão 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, US).

5 RESULTADOS

5.1 PESO CORPORAL

5.1.1 MÃES

As ratas prenhas que receberam dieta com alto teor de gordura apresentaram diferença estatística no ganho de peso durante o período gestacional quando comparado com o grupo que recebeu a dieta controle (90 ± 6 vs 115 ± 6 ; Fig. 2).

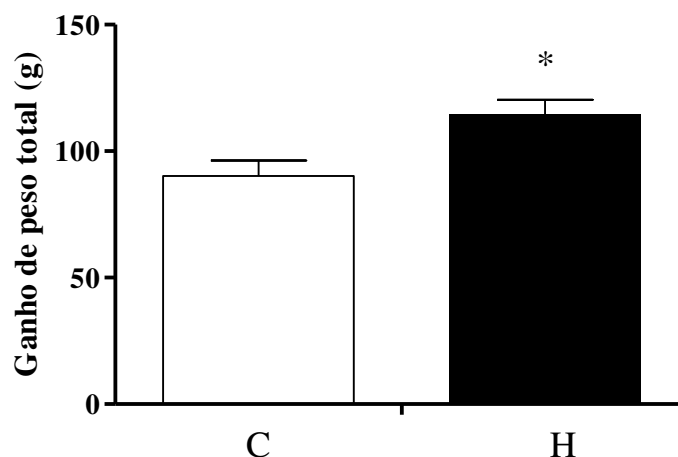


Figura 2. Ganho de peso total durante das ratas Wistar adultas durante a gestação (em gramas). Dados expressos em média $\pm$ EPM. Diferenças significativas das ratas prenhas hiperlipídicas (H, $n = 6$) * $p < 0,05$, quando comparados com as ratas prenhas controle (C, $n = 6$). Teste t de Student não pareado.

5.1.2 PROLE

Variação de peso dos ratos da prole hiperlipídica (PH) foi significativamente maior que os controles (PC) a partir da 5ª semana pós-natal (50 ± 2 vs 58 ± 1 ; Fig. 3).

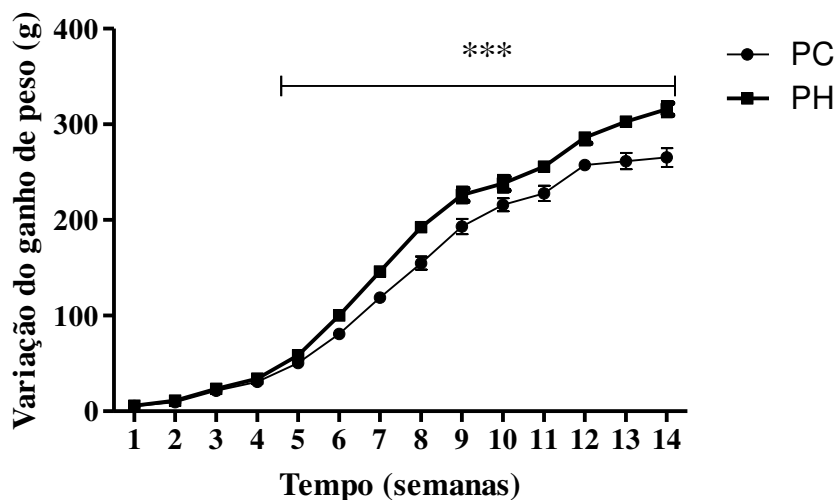


Figura 3. Média da variação do ganho de peso da prole no período pós-natal (em gramas) de acordo com o tempo (em semanas). Dados expressos em média $\pm$ EPM. Diferenças significativas da prole hiperlipídica (PH, $n = 15$): *** $p < 0,001$ quando comparados com o controle (PC, $n = 15$). ANOVA two way, com pós-teste de Bonferroni.

5.2 INGESTÃO ALIMENTAR

5.2.1 MÃES

O consumo de ração semanal das ratas prenhas durante o período perinatal como ilustrado na tabela 3 a seguir mostra que não houve diferença entre os grupos.

Tabela 3 - Consumo de ração das ratas controle (C) e hiperlipídica (H) prenhas durante a gestação e lactação.

PERÍODO	1° SEMANA		2° SEMANA		3° SEMANA	
	C	H	C	H	C	H
Gestação	66 $\pm$ 15	72 $\pm$ 6	112 $\pm$ 6	97 $\pm$ 6	112 $\pm$ 6	109 $\pm$ 10
Lactação	126 $\pm$ 10	147 $\pm$ 9	221 $\pm$ 17	264 $\pm$ 21	258 $\pm$ 26	288 $\pm$ 11

Análise do consumo de ração das mães durante a gestação e lactação. Dados expressos em média $\pm$ EPM. Não houve diferenças significativas das ratas prenhas hiperlipídicas (H, $n = 6$) quando comparados com as ratas prenhas controle (C, $n = 6$). ANOVA two way, com pós-teste de Bonferroni.

5.2.2 PROLE

Foi observado que a ingestão média de ração da PH foi maior quando comparado com a PC ($20 \pm 0,7$ vs $25 \pm 0,8$; Fig. 4).

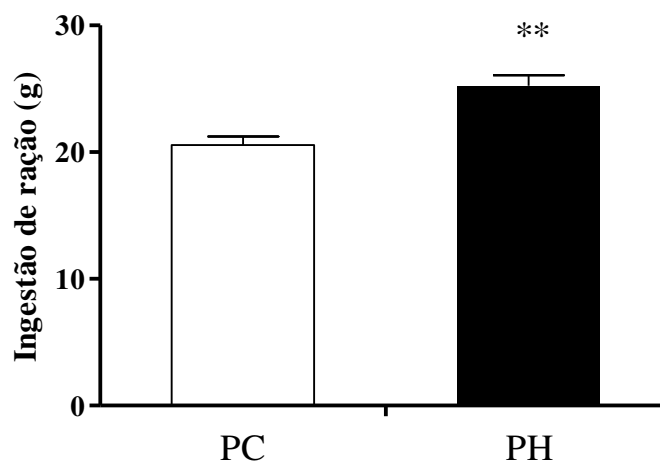


Figura 4. Média da ingestão de ração da prole adulta (em gramas). Dados expressos em média $\pm$ EPM. Diferenças significativas da prole hiperlipídica (PH, n = 4): ** p<0,01 quando comparados com o controle (PC n = 4). Teste t de Student não pareado.

5.3 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

5.3.1 GLICEMIA JEJUM

Os dados mostram que a PH apresentou uma maior glicemia jejum a partir do 30º dia de vida (97 ± 3 vs $116 \pm 0,74$) permanecendo a diferença, em todos os estágios da vida quando comparado com a PC.

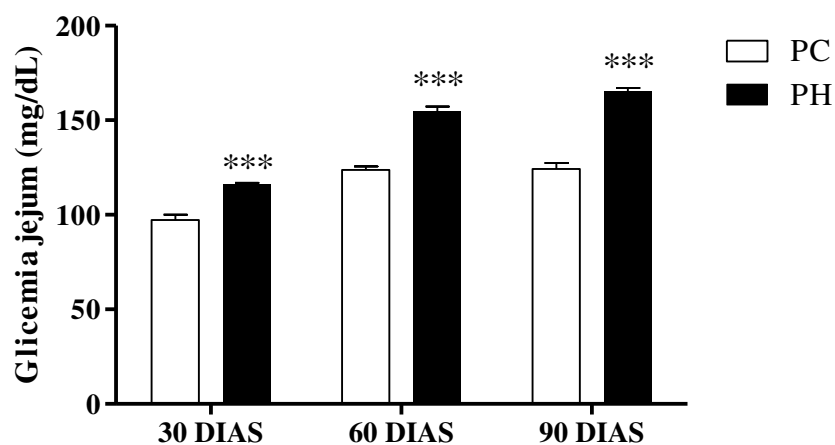


Figura 5. Concentração plasmática da glicose do soro coletado com (30, 60 e 90) dias de vida após 12 horas de jejum. Dados expressos em média $\pm$ EPM. Diferenças significativas da prole hiperlipídica (PH, n = 10); *** p<0,001 quando comparados com o controle (PC, n = 10). ANOVA two way, com pós-teste de Bonferroni

5.3.2 TRIACILGLICEROL

Do mesmo modo, ilustramos na figura 6 os níveis plasmáticos de TAG, na PC e PH. A PH apresentou elevação nos níveis séricos de TAG com 60 (51 ± 1 vs 67 ± 3) e 90 (57 ± 4 vs 75 ± 4) dias de vida quando comparada com a PC.

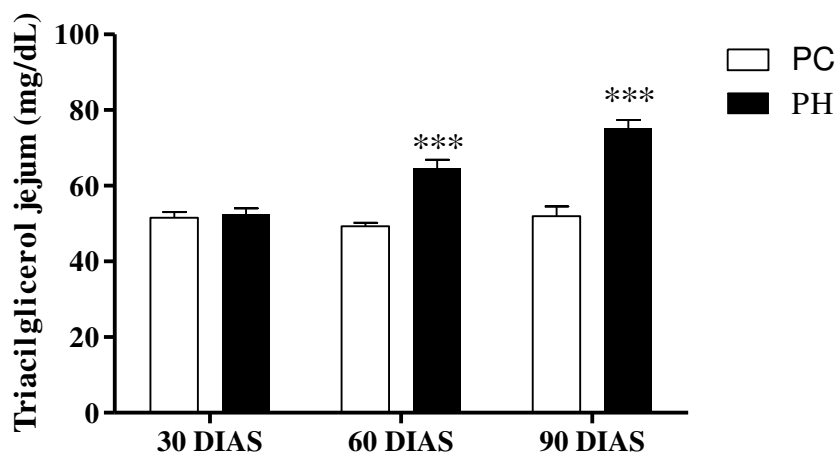


Figura 6. Concentração plasmática de triacilglicerol (TAG) do soro coletado com (30, 60 e 90) dias de vida após 12 horas de jejum. Dados expressos em média $\pm$ EPM. Diferenças significativas da prole hiperlipídica (PH, n = 10); *** $p < 0,001$ quando comparados com o controle (PC, n = 10). ANOVA two way, com pós-teste de Bonferroni.

5.3.3 COLESTEROL TOTAL

De maneira ilustrativa, a figura 7 a seguir mostra os níveis de CT. A PH apresentou níveis mais elevado de CT quando comparado com a PC a partir do 60º dia de vida pós-natal (68 ± 2 vs 86 ± 2).

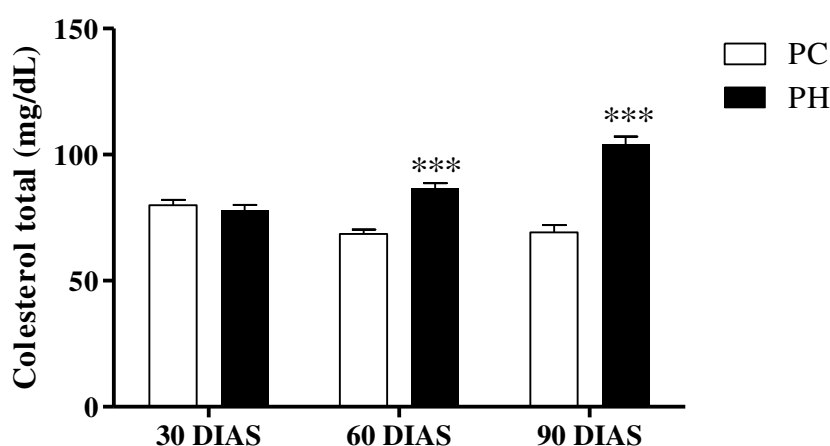


Figura 7. Concentração plasmática de colesterol total (CT) do soro coletado com (30, 60 e 90) dias de vida após 12 horas de jejum. Dados expressos em média $\pm$ EPM. Diferenças significativas da prole hiperlipídica (PH, n = 10); ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ quando comparados com o controle (PC, n = 10). ANOVA two way, com pós-teste de Bonferroni.

5.3.4 LIPOPROTEÍNAS

A concentração plasmática das lipoproteínas está ilustrada na figura 8 a seguir, os dados mostram que a PH apresentou uma redução plasmática da lipoproteína de alta densidade (HDL) no 60º dia de vida (61 ± 4 vs 43 ± 3), níveis séricos aumentados da lipoproteína de baixa densidade (LDL) a partir do 30º dia de vida (24 ± 4 vs 46 ± 7) e da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) a partir da 60º dia de vida ($10 \pm 0,3$ vs $12 \pm 0,4$) quando comparada com PC.

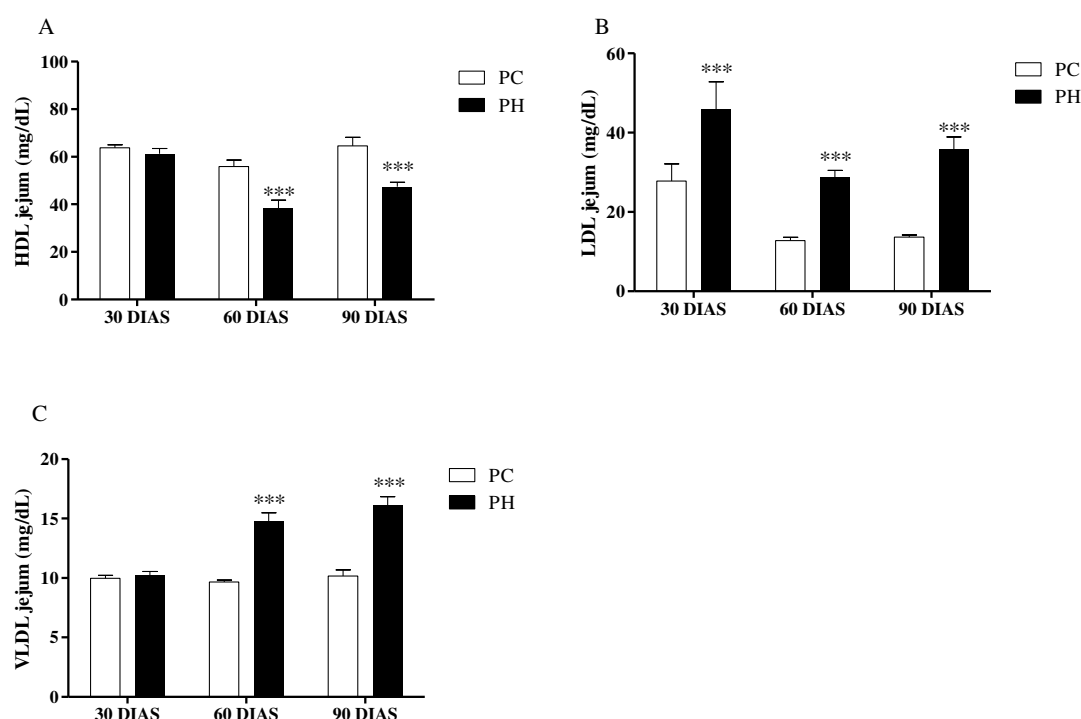


Figura 8. Concentração plasmática da lipoproteína de alta de densidade (HDL; painel A), lipoproteína de baixa densidade (LDL; painel B) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL; painel C) do soro coletado com (30, 60 e 90) dias de vida após 12 horas de jejum. Dados expressos em média $\pm$ EPM. Diferenças significativas da prole hiperlipídica (PH), na concentração de HDL ($n = 15$), VLDL ($n = 20$); *** $p < 0,001$ e LDL ($n = 13$); * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ quando comparados com o controle (PC, $n = 15$). ANOVA two way, com pós-teste de Bonferroni.

5.4 VARIABILIDADE CARDIOVASCULAR

Em seguida, foi observado se havia diferenças nas respostas cardiovasculares após a introdução de uma dieta controle ou hiperlipídica no período perinatal. Os dados mostram que a PH ($n = 6$), apresentou valores maiores de PAM ($p < 0.0001$), FC ($p = 0,0224$), PAS ($p = 0,0002$) e PAD ($p < 0.0001$) quando comparada com PC ($n = 6$).

Tabela 4 – Valores da Pressão Arterial Média (PAM), Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) entre os Grupos Prole Hiperlipídica (PH) e Prole Controle (PC).

PARÂMETROS	GRUPOS	
	PC	PH
PAM – mmHg	103 ± 0.8	135 ± 2.1 ***
FC – bpm	352 ± 7.7	417 ± 22.6 *
PAS- mmHg	128 ± 4.3	160 ± 3.5 ***
PAD – mmHg	91 ± 2.1	111 ± 2.3 ***

Pressão arterial média (PAM); Frequência cardíaca (FC); Pressão arterial sistólica (PAS); Pressão arterial diastólica (PAD); em nível basal. Dados expressos em média ± EPM. Diferenças significativas da prole hiperlipídica (PH, n = 6): * p<0,05; *** p<0,001 quando comparados com o controle (PC, n = 6). Teste t de Student não pareado.

Com relação à análise de variabilidade da PAS e do IP no domínio da frequência, os resultados dos valores dos componentes oscilatórios do IP, representados nos gráficos da figura 9 (A e B), revelaram que, na prole hiperlipídica (PH) houve uma maior oscilação em LF (34,5,33±6,84 un) e menor em HF (65,5±6,84 un) quando comparados a PC (12,33±1,11 un LF; 87,66±1,11 un HF). Isto resultou em uma maior relação LF/HF para a PH (0,70±0,22 vs. 0,14±0,016; Fig. 10C), o que indica o aumento da modulação simpática cardíaca. Além disso, para determinar alterações na modulação simpática vascular, foram analisados os valores dos componentes oscilatórios da PAS. A PH mostrou maior oscilação em LF (6,19±0,84 vs. 2,29±0,56 mmHg²; Fig. 9D), também indicando aumento da modulação simpática vascular neste grupo.

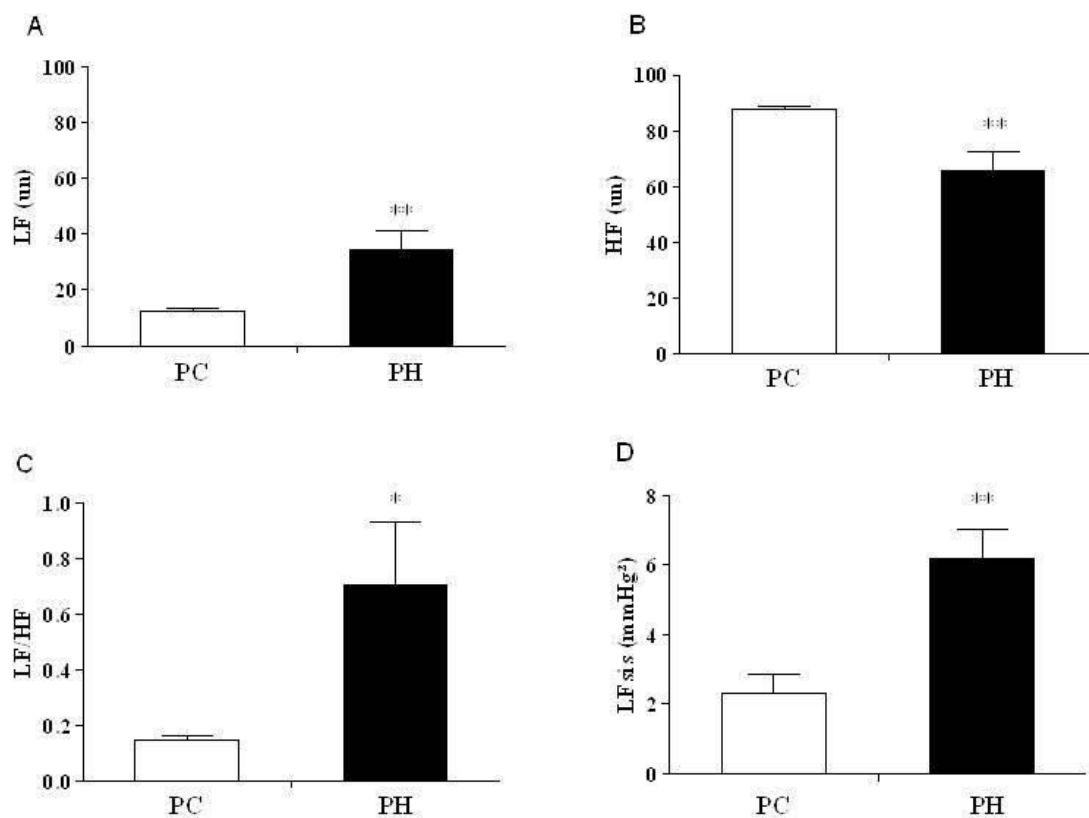


Figura 9 – Potências dos espectros do IP na banda de baixa frequência (LF; painel A), banda de alta frequência (HF; painel B), razão LF/HF (painel C), e potência dos espectros da PAS na banda LF (painel D). Diferenças significativas da prole hiperlipídica (PH, n = 6): * p<0,05; ** p<0,01 quando comparados com o controle (PC, n = 6). Teste t de Student não pareado.

Também se examinou a sensibilidade espontânea do barorreflexo para determinar as diferenças na função barorreflexa. A PH apresentaram valores significativamente menores da sensibilidade do barorreflexo quando comparados aos controles ($1,48 \pm 0,19$ vs $2,86 \pm 0,63$ ms/mmHg; Fig. 10).

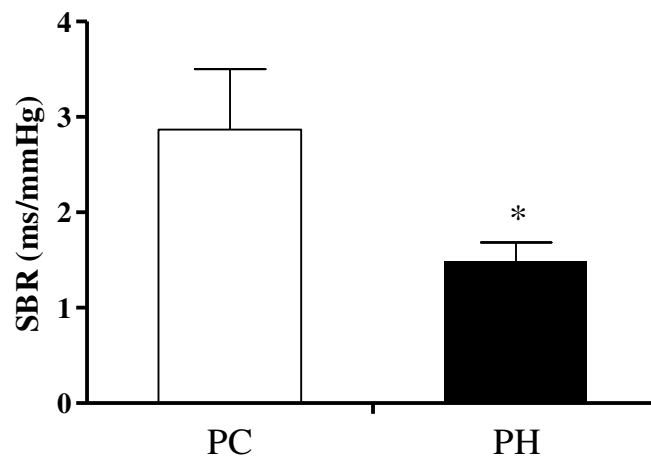


Figura 10 - Sensibilidade espontânea do barorreflexo (SBR). Diferenças significativas da prole hiperlipídica (PH, n = 6): * $p < 0,05$; quando comparados com o controle (PC, n = 6). Teste t de Student não pareado.

6. DISCUSSÃO

A hipótese do surgimento de doenças na vida adulta relacionadas a um ambiente intrauterino inadequado vem emergindo nos últimos anos. (ARMITAGE et al., 2004, 2005, 2008; HOWIE et al., 2009; PRIOR e ARMITAGE, 2009). Diversos estudos, comprovaram através de pesquisas experimentais e com seres humanos uma relação entre hipertensão, resistência à insulina e dislipidemias em adultos expostos a um estresse durante a vida intrauterina (BARKER, 1995; GODFREY et al., 1997, SWANSON et al., 2009, WADHWA et al., 2009).

Esse estudo demonstrou que ratos, cujas genitoras receberam dieta hiperlipídica durante gestação e lactação, apresentaram maior ingesta alimentar com consequente ganho de peso elevado, alterações bioquímicas, aumento da modulação simpática e redução da sensibilidade do barorreflexo mesmo estando submetido a condições experimentais similares a seus controles após o nascimento.

É importante salientar, que ambas as dietas utilizadas no estudo foram elaboradas a partir de informações obtidas da pesquisa do POF sendo ajustadas para fase de reprodução e crescimento em ratos. Além disso, a dieta hiperlipídica continha 31% de lipídios sendo a principal fonte as gorduras de origem saturada e 49% de carboidratos sendo apresentado principalmente na forma de açúcares simples, o que mimetiza o consumo alimentar da população ocidental.

A literatura mostra que prole de mães alimentadas com dieta contendo 60% de lipídios durante a gestação e a lactação apresenta níveis séricos elevados de leptina (Tamashiro et al., 2009) associado a uma diminuição da responsividade a leptina em áreas hipotalâmicas relacionados ao controle da saciedade (SUN et al., 2012), sendo observada hiperfagia nesses animais (OLIVEIRA et al., 2011). Desse modo, a partir de consistentes estudos da relação entre dieta hiperlipídica e saciedade comprometida (CHEN, SIMAR e MORRIS, 2009; FERZOU-VIALA et al., 2007), pode-se supor que o aumento da ingestão média de ração e o consequente aumento do ganho de peso corporal da prole hiperlipídica pode estar relacionada a uma alteração na via de sinalização da leptina no centro da saciedade localizado no hipotálamo.

Com relação ao metabolismo glicêmico, é sabido que aumento do peso da gordura visceral (adiposidade abdominal) relaciona-se diretamente com alterações no metabolismo da glicose (CAVALCANTE et al., 2012). Ademais, sabe-se que uma dieta rica em lipídeos per si promove um aumento da glicemia de jejum (Tamashiro et al.,

2009). Assim, o aumento da glicose observado na PH pode estar associado a adiposidade abdominal apresentada por esses animais, bem como, pelo teor de lipídeos ofertados a suas mães durante o período de gestação e lactação.

É importante ressaltar que a dieta hiperlipídica ofertada às ratas no período perinatal nesse estudo, continha 67,59% de lipídios saturados e 51,7% de carboidratos e a dieta controle 25,99% lipídios saturados e 55% de carboidratos em cada 100g. Ademais, os carboidratos da dieta hiperlipídica, estavam principalmente na forma simples, presentes na farinha de trigo branca e biscoito de maisena, sendo que esses ingredientes encontravam-se ausentes na dieta controle. Em estudo experimental que avaliou a composição do leite materno de ratas alimentadas com uma dieta hiperlipídica durante a gestação e lactação foi evidenciado que essas mães possuíam uma maior concentração de gordura em seu leite (SUN et al., 2012; CAVALCANTE et al., 2012) favorecendo ao desenvolvimento de dislipidemia (OLIVEIRA et al., 2011; KHAN et al., 2003).

Desse modo, pode-se supor que alto teor de gorduras saturadas e carboidratos simples presentes na dieta hiperlipídica, foram os principais macronutrientes responsáveis pelo aporte energético da prole durante a vida intrauterina e lactação, contribuindo para o aumento dos níveis séricos de LDL-C, TAG, CT, VLDL-C e diminuição do HDL-C a partir dos 30 dias de vida da PH.

Em relação a essa dislipidemia apresentada pela PH, não se pode descartar, uma ação direta dos lipídeos presentes na ração das mães causando hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo (SAMUELSSON et al., 2008) bem como um maior peso na gordura visceral e intolerância à glicose pós-desmame (Cavalcante et al., 2012) que pode levar a um aumento da gordura visceral e alterações no mecanismo de transdução de sinal da insulina nesses animais na vida adulta podendo ser o fator responsável pelo desencadeamento da dislipidemia.

Não foram encontrados na literatura, até presente momento, estudos que avaliaram o controle autonômico da pressão arterial e frequência cardíaca na prole de mães que foram alimentadas com uma dieta hiperlipídica no período da gestação e lactação, todavia, estudos mostram alterações na atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) em crianças obesas (SOUZA et al., 2012; MARTINI et al., 2001; MIRANDA, 2011; MARQUES et al., 2010; GREWAL e GUPTA 2011).

No presente estudo, a prole de mães que recebeu dieta hiperlipídica durante o período perinatal apresentou taquicardia e hipertensão, associada a aumento da

modulação simpática tanto cardíaca quanto vascular. Com os achados do presente estudo pode-se supor que aumento de peso da PH na vida adulta foi responsável pela desregulação do SNA. Além disso, alterações endócrinas associadas ao metabolismo da glicose evidenciada em outro estudo com a mesma dieta e protocolo experimental (CAVALCANTE et al., 2012), e alterações no mecanismo de transdução de sinal da leptina (SUN et al., 2012) são responsáveis pelo aumento da modulação simpática associado ao aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica.

Similarmente ensaios clínicos têm demonstrado a associação da disautonomia em crianças obesas, com resistência à leptina, resistência à insulina, estresse oxidativo e inflamação. Essa relação mostra que em crianças com excesso de peso, encontraram-se valores menores na banda HF e valores maiores na banda LF e na relação LF/HF quando comparadas com não obesas (KAUFMAN et al., 2007; PASCHOAL et al., 2009; SEKINE et al., 2001).

Adicionalmente, no estudo a BRS revelou-se menor na prole de mães alimentadas com dieta hiperlipídica. É bem estabelecido, que uma diminuição na sensibilidade do barorreflexo é um marcador para risco aumentado de morte súbita em pacientes com infarto no miocárdio (LA ROVERE et al., 1999) e está medida também tem sido associada com aumento da pressão arterial, lesões no miocárdio, lesões renais e ajuste no set point da pressão arterial (MIAO e SU, 2002; GRASSI et al., 2004). Além disso, existe correlação entre obesidade abdominal e redução na função dos barorreceptores (GRASSI et al., 2004).

Desse modo, Gerard (2011) demonstrou em seu estudo que ratos Zucker obesos (RZO) apresentam BRS atenuado no controle da PAM e FC. Ademais, estudos publicados anteriormente mostram que a sensibilidade espontânea do barorreflexo está diminuída em diferentes modelos de hipertensão, incluindo a obesidade (HUBER e SCHREIHOFFER 2010; SALGADO et al., 2007; LAZAROVA et al., 2009).

Um estudo similar, realizado por Samuelsson et al. (2009), onde dieta similar a utilizada nesse estudo foi ofertada 5 semanas antes continuada durante a gestação e a lactação em ratas Sprague-Dawley também foi observado diminuição na sensibilidade dos barorreceptores e hipertensão na prole adulta. Assim, pode-se supor que a programação metabólica induzida pela dieta hiperlipídica no período perinatal, foi responsável pelo aumento do peso e redução na sensibilidade dos barorreceptores.

Os mecanismos pelos quais a obesidade materna e o excesso de nutrientes no útero aumentam o risco de doença metabólica na vida adulta, ainda não estão

elucidados, mas provavelmente incluem mudanças qualitativas e quantitativas no fornecimento de nutrientes fetal em combinação com mecanismos genéticos e epigenéticos. O ambiente no útero pode modificar substancialmente como o genoma do feto é expresso, exercendo assim efeitos inibitórios ou estimulatórios sobre o crescimento fetal e adiposidade (MALOYAN et al., 2013).

Assim, em modelos de roedores muita das mudanças fenotípicas observadas na prole expostas a dieta hiperlipídica pode está associada a alterações no genoma (AAGAARD-TILLERY et al., 2008, SUTER et al., 2011, SUTER et al., 2012). Modificações das histonas na adiponectina (ADIPOQ) e genes da leptina (LEP) foram detectados na prole exposta a uma dieta hiperlipídica materna (MASUYAMA et al., 2012). Além disso, estudos experimentais anteriores demonstraram que a introdução da dieta hiperlipídica na gestação e lactação promovem alterações na expressão gênica e metilação de áreas do hipotálamo que está associada com o balanço de energia e comportamento alimentar estimulando a preferência por alimentos palatáveis (VINSON CHATTERJEE, 2012). Sugere-se que os fatores epigenéticos associadas à dieta hiperlipídica ofertada no período perinatal compromete homeostase metabólica sendo um fator importante para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da hipertensão e alterações bioquímicas.

7. CONCLUSÃO

Assim, sugere-se que a introdução de uma dieta hiperlipídica no período perinatal foi importante para o desenvolvimento da obesidade da prole na vida adulta e as morbidades associadas ao excesso de peso, como alterações no metabolismo da glicose (resistência à insulina), dos lipídios (dislipidemia) e hipertensão associada à desregulação do SNA e redução na sensibilidade dos barorreceptores.

Portanto, nosso estudo apresentou dados relevantes que mostram os efeitos deletérios do consumo da dieta ocidentalizada durante a vida intrauterina e lactação, assegurando que o padrão alimentar é decisivo no aumento do peso corporal e na manifestação de sinais associados à fisiopatologia da síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

- AAGAARD-TILLERY, K.M.; GROVE, K.; BISHOP, J.; KE, X.; FU, Q.; MCKNIGHT, R.; LANE, R.H. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome, **J. Mol. Endocrinol**, V.41, p.91–102, 2008.
- ALBUQUERQUE, K.T.; SARDINHA, F.L.C.; TELLES, M.M.; WATANABE, R.L.H.; NASCIMENTO, C.M.O.; CARMO, M.G.T.; RIBEIRO, E.B. Intake of trans fatty acid–rich hydrogenated fat during pregnancy and lactation inhibits the hypophagic effect of central insulin in the adult offspring. **Nutrition**, V.22, p.820-829, 2006.
- BARBER, M.C.; CLEGG, R.A.; TRAVERS, M.T.; VERNON, R.G. Lipid metabolism in the lactating mammary gland. **Biochim Biophys Acta**, V. 1347, p.101-126, 1997.
- BARKER, D.J.P.; MARTYN, C.N. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. **J Epidemiol Community Health**, V.46, p.8-11, 1993.
- BARKER, D.J.P.; GLUCKMAN, P.D.; GODFREY, K.M.; HARDING, J.E.; OWENS, J.A.; ROBINSON, J.S. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. **Lancet**, V.341, p.938-941, 1993.
- BARKER, D.J.P. Fetal origins of coronary heart disease. **Br Med J**, V.311, p.171–174, 1995.
- BARKER, D.J. Adult consequences of fetal growth restriction. **Clin Obstet Gynecol**, V.49, p.270–83, 2006.
- BARRETO-MEDEIROS, J.; QUEIROS-SANTOS, A.; CABRAL-FILHO, J.E.; SILVA, W.T.F.; LEANDRO, C.G.; DEIRÓ, T.C.; MANHAES-DE-CASTRO, R.; BARBOSA-DE-CASTRO, C.M.M. Stress/Aggressiveness-Induced Immune Changes Are Altered in Adult Rats Submitted to Neonatal Malnutrition. **Neuroimmunomodulat**, V.14, p.229-334, 2007.
- BOUANANE, S.; MERZOUK, H.; BENKALFAT, N.B.; SOULIMANE, N.; MERZOUK, S.A.; GRESE, J.; TESSIER, C.; NARCE, M. Hepatic and very low-density lipoprotein fatty acids in obese offspring of overfed dams. **Metabolism clinical and experimental**, V.59, p.1701-9, 2010.
- BURDGE, G.C.; HANSON, M.A.; SLATER-JEFERIES, J.L.; LILLYCROP, K.A. Epigenetic regulation of transcription: A mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life. **Br. J. Nutr.** V.97, p.1036–1046, 2007.
- CABRAL, G.A. Lipids as bioeffectors in the immune system. **Life Sci**, V.77, p.1699-1710, 2005.

CARROLL, J.F.; HUNAG, M.; HESTER, R.L.; COCKRELL, K.; MIZELLE, H.L. Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits. **Hypertension**, V.26, p.465-7, 1995.

CARVALHEIRA, J.B.; TORSONI, M.A.; UENO, M.; AMARAL, M.E.; ARAUJO, E.P.; VELLOSO, L.A.; GONTIJO, J.A.; SAAD, M.J. Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in rat hypothalamus. **Obes Res**. V.13, p.48-57, 2005.

CAVALCANTE, T.C.F. Dieta hiperlipídica no período perinatal e/ou pós-desmame: repercussões no crescimento/ desenvolvimento e perfil bioquímico em ratos [dissertação de mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco-UFPE; 2012.

CESARETTI, M.L.R.; JUNIOR, O.K. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade: lições aprendidas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**, V.50, p.190-197, 2006.

CHEN, H.; SIMAR, D.; MORRIS, M.J. Hypothalamic Neuroendocrine Circuitry is Programmed by Maternal Obesity: Interaction with Postnatal Nutritional Environment. **PLoS ONE**, V.4, p.1-4, 2009.

CHOPRA, M.; GALBRAITH, S.; DARNTON-HILL, I. A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition. **Bulletin of the World Health Organization**, V.80, p.952-958, 2002.

COLETTA, J.M.; BELL, S.J.; ROMAN, A.S. Omega-3 Fatty acids and pregnancy. **Rev Obstet Gynecol**, V. 3, p.163-171, 2010.

CONNOR, W.E. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. **Am J Clin Nutr**, V.71, p.171-175, 2000.

CLANDININ, M.T.; CHAPPELL, J.E.; LEONG, S.; HEIM, T.; SWYER, P.R.; CHANCE, G.W. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. **Early Hum Dev**, V. 4, p.121-129, 1980.

COAN, P.M.; ANGIOLINI, E.; SANDOVICI, I.; BURTON, G.J.; CONSTANCIA, M.; FOWDEN, A.L. Adaptations in placental nutrient transfer capacity to meet fetal growth demands depend on placental size in mice. **J Physiol**, V.586, p.4567-76, 2008.

CRAWFORD, M.A., HASSAM, A.G., WILLIAMS, G. Essential fatty acids and fetal brain growth. **Lancet**, V.28, p.452-3, 1976.

CRAWFORD, M.A.; HASSAM, A.G.; STEVENS, P.A. Essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation with special reference to brain development. **Prog Lipid Res**, V.20, p.31-40, 1981.

DA CUNHA, J.; MACEDO DA COSTA, T.H.; ITO, M.K. Influences of maternal dietary intake and suckling on breast milk lipid and fatty acid composition in low-income women from Brasilia, Brazil. **Early Hum Dev**, V.81, p.303-311, 2005.

DAVIDOWA, H.; PLAGEMANN, A. Inhibition by insulin of hypothalamic VMN neurons in rats overweight due to postnatal overfeeding. **Neuroreport**, V.12, p.3201-4, 2001.

DIETZ, W.H. Critical periods in childhood for the development of obesity. **Am J Clin Nutr**, V.59, p.955-959, 1994.

DIEZ, G.R.W. Reflexos da globalização na cultura alimentar: considerações sobre as mudanças na alimentação urbana. **Rev. Nutr**, V.16, p.483-492, 2003.

ERSHLER, W.B.; KELLER, E.T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. **Annu Rev Med**, V.51, p.245-270, 2000.

FEOLI, A.M.; ROEHRIG, C.; ROTTA, L.N.; KRUGER, A.H.; SOUZA, K.B.; KESSLER, A.M.; RENZ, S.V.; BRUSQUE, A.M.; SOUZA, D.O.; PERRY, M.L. Serum and liver lipids in rats and chicks fed with diets containing different oils. **Nutrition**, V.19, p.789-93, 2003.

FEREZOU-VIALA, J.; ANNE-FRANCE, R.; SÉROUGNE, C.; GRIPOIS, D.; PARQUET, M.; BAILLEUX, V.; GERTLER, A.; DELPLANQUE, B.; DJIANE, J.; RIOTTOT, M.; TAOUIS, M. Long-term consequences of maternal high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, V.293, p.R1056–R1062, 2007.

FOREMAN-VAN DRONGELEN, M.M.; VAN HOUWELINGEN, A C.; KESTER, A. D.; HASAART, T.H.; BLANCO, C.E.; HORNSTRA, G. Long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants: status at birth and its influence on postnatal levels. **J Pediatr**, v. 126, p.611-618, 1995.

FOWDEN, A.L.; GIUSSANI, D.A.; FORHEAD, A.J. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. **Physiol**, V.21, p.29-37, 2006.

FREEMAN, L.R.; HALEY-ZITLIN, V.; STEVENS, C.; GRANHOLM, A.C. Diet-induced effects on neuronal and glial elements in the middle-aged rat hippocampus. **Nutr Neurosci**, V. 14, p.32-44, 2011.

GAÍVA, M.H.G.; COUTO, R.C.; OYAMA, L.M.; COUTO, G.E.; SILVEIRA, V.L.; RIBEIRO, E.B.; NASCIMENTO, C.M.O. Polyunsaturated fatty acid-rich diets: effect on adipose tissue metabolism in rats. **Br J Nutr**, V.86, p.371-7, 2001.

GARRISON, R.J.; KANNEL, W.B.; STOKES, R.D.J.; CASTELLI, W.P. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. **Prev Med**, V.16, p.235–251, 1987.

GEORGIEFF, M.K.; INNIS, S.M. Controversial nutrients that potentially affect preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. **Pediatr Res**, V. 57, p.99-103, 2005.

GERARD, D. Baroreflex and somato-reflex control of blood pressure, heart rate and renal sympathetic nerve activity in the obese Zucker rat. **Exp Physiol**, V.96.7, p.623–634, 2011.

GERRITSEN, J., DEKKER, J.M., TENVOORDE, B.J.; KOSTENSE, P.J.; HEINE, R.J.; BOUTER, L.M.; HEETHAAR, R.M.; STEHOUWER, C.D. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. **Diabetes Care**, V.24, p.1793-1798, 2001.

GIBSON, R.A.; MUHLHAUSLER, B.; MAKRIDES, M. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. **Matern Child Nutr**, V. 7, p.17-26, 2011.

GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. **Science**, V.305, p.1733–6, 2004.

GODFREY, K.M.; BARKER, D.J.; ROBINSON, S.; OSMOND, C. Maternal birthweight and diet in pregnancy in relation to the infant's thinness at birth. **Br J Obstet Gynaecol**, V.104, p.663-7, 1997.

GODFREY, K.M.; BARKER, D.J.P. Fetal nutrition and adult disease. **Am J Clin Nutr**, V.71, p.1344–52, 2000.

GODFREY, K.M.; BARKER, D.J.P. Fetal programming and adult health. **Public Health Nutrition**, V.4, p.611-624, 2001.

GRASSI, G.; DELL'ORO, R.; FACCHINI, A.; QUARTI TREVANO, F.; BOLLA, G.B.; MANCIA, G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. **J Hypertens**, V.22, p.2363-9, 2004.

GREWAL, S.; GUPTA, V. Effect of obesity on autonomic nervous system. **Int J Cur Bio Med Sci**, V.1, p.15 – 18, 2011.

HEART RATE VARIABILITY. standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, V.93, p.1043-1065, 1996.

HERRERA, E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development--a review. **Placenta**, V.23, p.9-19, 2002a.

HERRERA, E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. **Endocrine**, V.19, p. 43-55, 2002b.

HERRERA, E.; AMUSQUIVAR, E.; LOPEZ-SOLDADO, I.; ORTEGA, H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. **Horm Res**, V. 65, p. 59-64, 2006.

HUBER, D.A.; SCHREIHOFFER, A.M. Attenuated baroreflex control of sympathetic nerve activity in obese Zucker rats by central mechanisms. **J Physiol**, V.588, p.1515–25, 2010.

INNIS, S.M. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. **J Pediatr**, V.143, p.1-8, 2003.

INNIS, S.M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. **J Nutr**, V.137, p.855-859, 2007.

INNIS, S.M. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. **Brain Res**, V.1237, p. 35-43, 2008.

JEN. K.L.C.; BUISSON, A.; PELLIZZON, M.; ORDIZ, J.R.F.; ANA, L.S.; BROWN, J. Differential Effects of Fatty Acids and Exercise on Body Weight Regulation and Metabolism in Female Wistar Rats. **Exp Biol Med**, V.228, p.843-9, 2003.

KAUFMAN, C.L.; KAISER, D.R.; STEINBERGER, J.; KELLY, A.S.; DENGEL, D.R. Relationships of cardiac autonomic function with metabolic abnormalities in childhood obesity. **Obesity**, V.15, p.1164-71, 2007.

KHAN, I.Y.; TAYLOR, P.D.; DEKOU, V.; SEED, P.T.; LAKASING, L.; GRAHAM, D.; DOMINICZAK, A.F.; HANSON, M.A.; POSTON, L. Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. **Hypertension**, V.41, p.168–175, 2003.

KHAN, I.Y.; DEKOU, V.; DOUGLAS, G.; JENSEN, R.; HANSON, M.A.; POSTON L.; TAYLOR, P.D. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol**, V.288, p.127–133, 2005.

KIECOLT-GLASER, J.K.; MCGUIRE, L.; ROBLES, T.F.; GLASER, R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. **Annu Rev Psychol**, V.53, p.83-107, 2002.

KING, J.C.; BUTTE, N.F.; BRONSTEIN, M.N.; KOPP, L.E.; LINDQUIST, S.A. Energy metabolism during pregnancy: influence of maternal energy status. **Am J Clin Nutr**, V. 59, p.439-445, 1994.

KLEIGER, R.E.; MILLER, J.P.; BIGGER, J.T JR.; MOSS AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, V.59, p.256-262, 1987.

KOLETZKO, B.; RODRIGUEZ-PALMERO, M.; DEMMELMAIR, H.; FIDLER, N.; JENSEN, R.; SAUERWALD, T. Physiological aspects of human milk lipids. **Early Hum Dev**, V.65, p.3-18, 2001.

LANGLEY-EVANS, S.C. Developmental programming of health and disease. **Nutrition Society**, V.65, p.97–105, 2006.

LA ROVERE, M.T.; PINNA, G.D.; HOHNLOSER, S.H.; MARCUS, F.I.; MORTARA, A.; NOHARA, R.; BIGGER, J.T JR.; CAMM, A.J.; SCHWARTZ, P.J. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-

threatening arrhythmias: implications for clinical trials. **Circulation**, V.103, p.2072–2077, 2001.

LAZAROVA, Z.; TONHAJZEROVA, I.; TRUNKVALTEROVA, Z.; BROZMANOVA, A.; HONZÍKOVÁ, N.; JAVORKA, K.; BAUMERT, M.; JAVORKA, M. Baroreflex sensitivity is reduced in obese normotensive children and adolescents. **Can J Physiol Pharmacol**, V.87, p.565-71, 2009.

LEAF, A.A.; LEIGHFIELD, M.J.; COSTELOE, K.L.; CRAWFORD, M.A. Long chain polyunsaturated fatty acids and fetal growth. **Early Hum Dev**, V. 30, p.183-191, 1992.

LOPEZ-LUNA, P.; MUNOZ, T.; HERRERA, E. Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. **Life Sci**, v. 39, p. 1389-1393, 1986.

LUCAS, A. Programming by early nutrition: an experimental approach. **J. Nutr**, V.128, p.401-406, 1998.

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBRADI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, V.84, p.482-491, 1991.

MALOYAN, A.; MURALIMANOHARAN, S.; HUFFMAN, S.; COX, L.A.; NATHANIELSZ, P.W.; MYATT, L.; NIJLAND, M.N. Identification and Comparative Analyses of Myocardial miRNAs Involved in the Fetal Response to Maternal Obesity. **Physiol Genomics**, V.50, p. 124-129, 2013.

MARQUES, L.C.V.; PASTRE, C.M.; FREITAS, I.F.J.; GODOY, M.F. Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and eutrophic children. **Clinics**, V.65, p.789-792, 2010.

MARTINI, G.; RIVA, P.; RABBIA, F.; MOLINI, V.; FERRERO, G.B.; CERUTTI, F.; CARRA, R.; VEGLIO, F. Heart rate variability in childhood obesity. **Clinical Autonomic Research**, V.11, p.87-91, 2011.

MASTORCI, F.; VICENTINI, M.; VILTART, O.; MANGHI, M.; GRAIANI, G.; QUAINI, F.; MEERLO, P.; NALIVAICO, E.; MACCARI, S.; SGOIFO, A. Long-term effects of prenatal stress: changes in adult cardiovascular regulation and sensitivity to stress. **Neurosci Biobehav Rev**, V.33, p.191–203, 2009.

MASUYAMA, H.; HIRAMATSU, Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. **Endocrinology**, V.153, p.2823–2830, 2012.

MCARDLE, H.J.; ANDERSEN, H.S.; JONES, H.; GAMBLING, L. Fetal programming: causes and consequences as revealed by studies of dietary manipulation in rats -- a review. **Placenta**, V.27, p.56-60, 2006.

MIAO, C.Y.; SU, D.F. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation. **J Hypertens**, V.20, p.1865-1872, 2002.

MIRANDA, L.S.; ALVES, A.J.; VALE, S.; AIRES, L.; SANTOS, R.; OLIVEIRA, J.; MOTA, J. Central Fat Influences Cardiac Autonomic Function in Obese and Overweight Girls. **Pediatr Cardiol**, V.32, p.924–928, 2011.

MORGANE, P.J.; AUSTIN-LAFRANCE, R.; BRONZINO, J.; TONKISS, J.; DIAZ-CINTRA, S.; CINTRA, L.; KEMPER, T.; GALLER, J.R. Prenatal malnutrition and development of the brain. **Neurosci Biobehav Rev**, V.17, p.91-128, 1993.

NEURINGER, M.; CONNOR, W.E. n-3 fatty acids in the brain and retina: evidence for their essentiality. **Nutr Rev**, V. 44, p.285-294, 1986.

NGUYEN, D.M.; EL-SERAG, H.B. The epidemiology of obesity. **Gastroenterol Clin North Am**, V.39, p.1–7, 2010.

OBEN, J.A.; MOURALIDARANE, A.; SAMUELSSON, A.M.; MATTHEWS, P.J.; MORGAN M.L.; MCKEE, C.; SOEDA, J.; FERNANDEZ-TWINN, D.S.; MARTIN-GRONERT, M.S.; OZANNE, S.E.; SIGALA, B.; NOVELLI, M.; POSTON, L.; TAYLOR, P.D. Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring non-alcoholic fatty liver disease in mice. **Journal of Hepatology**, V.52, p.913-920, 2010.

OLIVEIRA, T.W.S.; LEANDRO, C.G.; DEIRO, T.C.B.J.; PEREZ, G.S.; SILVA, D.F.; DRUZIAN, J.I.; COUTO, R.D.; BARRETO-MEDEIROS, J.M. A Perinatal Palatable High-Fat Diet Increases Food Intake and Promotes Hypercholesterolemia in Adult Rats. **Lipids**, V.46, p.1071–1074, 2011.

OZANNE, S.E.; LEWIS, R.; JENNINGS, B.J.; HALES, C.N. Early programming of the weight gain in mice prevents the induction of obesity by a highly palatable diet. **Clin. Sci**, V.106, p.141-145, 2004.

PALINSKI, W.; D'ARMIENTO, F.P.; WITZTUM, J.L.; DE NIGRIS, F.; CASANADA, F.; CONDORELLI, M.; SILVESTRE, M.; NAPOLI, C. Maternal hypercholesterolemia and treatment during pregnancy influence the long-term progression of atherosclerosis in offspring of rabbits. **Circ. Res**, V.89, p.991–996, 2001.

PAOLISSO, G.; MANZELLA, D.; ROSARIA, M.R.; RAGNO, E.; BARBIERI, M.; VARRICCHIO, G.; VARRICCHIO, M. Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. **Am J Clin Nutr**, V.72, p.723-30, 2000.

PASCHOAL, M.A.; PETRELLUZZI, K.F.S.; GONÇALVES, N.V.L. Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Rev.Ciênc.Méd**, V.11, p.27-37, 2002.

PASCHOAL, M.A.; TREVIZAN, P.F.; SCODELER, N.F. Heart rate variability, blood lipids and physical capacity of obese and non-obese children. **Arq Bras Cardiol**, V.93, p.223-9, 2009.

PETRY, C.J.; OZANNE, S. E.; WANG, C.L.; HALES, C.N. Early protein restriction and obesity independently induce hypertension in 1-year-old rats. **Clin. Sci. (Lond)**, V.93, p. 147–152, 1997.

RAHMOUNI, K.; CORREIA, M.L.; HAYNES, W.G.; MARK A.L. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. **Hypertension**, V.45, p.9-14, 2005.

REEVES, P.G.; NIELSEN, F.H; FAHEY, G.C. JR. 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-76 rodent diets. **Journal Nutrition**, V.123, p.1939-51, 1993.

ROCCHINI, A.P.; MAO, H.Z.; BABU, K.; MARKER, P.; ROCCHINI, A.J. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. **Hypertension**, V.33, p.548-53, 1999.

ROSS, W.R.; MCGILL, J.B. Epidemiology of Obesity and Chronic Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, V.13, p.325-335, 2006.

SALGADO, H.C.; BARALE, A.R.; CASTANIA, J.A.; MACHADO, B.H.; CHAPLEAU, M.W.; FAZAN, R. Baroreflex responses to electrical stimulation of aortic depressor nerve in conscious SHR. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, V.292, p.593–600, 2007.

SAMUELSSON, A.M.; MATTHEWS, P.A.; ARGENTON, M.; CHRISTIE, M.R.; MCCONNELL, J.M.; JANSEN, E.H.; PIERSMA, A.H.; OZANNE, S.E.; TWINN, D.F.; REMACLE, C.; ROWLERSON, A.; POSTON, L.; TAYLOR, P.D. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. **Hypertension**, V.51, p.383-392, 2008.

SAMUELSSON, A.M.; MORRIS, A.; IGOSHEVA, N.; KIRK, S.L.; POMBO, J.M.C.; COEN, C.W.; POSTON, L.; TAYLOR, P.D. Evidence for Sympathetic Origins of Hypertension in Juvenile Offspring of Obese Rats. **Hypertension**, V.55, p.76-82, 2010.

SANTOS-MONTEIRO, J.; GUEDES, R.C.A.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; CABRAL FILHO, J.E. Estimulação psicossocial e plasticidade cerebral em desnutridos. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant**, V.2, p.101-108, 2002.

SEKINE, M.; IZUMI, I.; YAMAGAMI, T.; KAGAMIMORI, S. Obesity and cardiac autonomic nerve activity in healthy children: Results of the toyama birth cohort study. **Environ Health Prev Med**, V.6, p.149-53, 2001.

SIMMONS, R.A. Developmental origins of diabetes: the role of epigenetic mechanisms. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, V.14, p.13–6, 2007.

SINGH, J.P.; LARSON, M.G.; O'DONNELL, C.J.; TSUJI, H.; EVANS, J.C.; LEVY, D. Heritability of heart rate – The Framingham heart study. **Circulation**, V.99, p.2251-2254, 1999.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; ALBUQUERQUE, A.K.A.C.; ANTÔNIO, V.E.; GOMES, A.P.; QUINTAS, L.E.M.; O sistema nervoso autônomo. **Revista Brasileira de Clínica Terapêutica**, V.30, p.206-212, 2004.

SMART, J.L.; DOBBING, J.; Vulnerability of developing brain. II. Effects of early nutritional deprivation on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. **Brain Res**, v. 28, p.85-95, 1971.

SOUZA, N.M.; ROSSI, R.C.; MARQUES, F.V.; VITOR, A.N.L.; BERNARDO, A.F.B.; GONÇALVES, A.C.C.R.; FERREIRA, L.L.; VANDERLEI, L.C.M. Heart rate variability in obese children. **Journal of Human Growth and Development**, V.22, p.328-333, 2012.

SOWER, J.R.; NYBY, M.; STERN, N.; BECK, F.; BARON, S.; CATANIA, R.; VLACHIS, N. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. **Hypertension**, V.4, p.686-91, 1982.

SULLIVAN, E.L.; SMITH, M.S.; GROVE, K.L. Perinatal Exposure to High-Fat Diet Programs Energy Balance, Metabolism and Behavior in Adulthood, **Neuroendocrinology**, V.93, p.1–8, 2011.

SUN, B.; RYAN, H.P.; CHANTELLE, E.T.; JIANQUN, Y.; MORAN, TH.; TAMASHIRO, K.L.K. Maternal High-Fat Diet During Gestation or Suckling Differentially Affects Offspring Leptin Sensitivity and Obesity. **Diabetes**, V.61, p.2833-2841, 2012.

SUTER, M.; BOCOCK, P.; SHOWALTER, L.; HU, M.; SHOPE, C.; MCKNIGHT, R.; GROVE, K.; LANE, R.; AAGAARD-TILLERY, K. Epigenomics: maternal high-fat diet exposure in utero disrupts peripheral circadian gene expression in nonhuman primates. **FASEB J**, V.25, p.714–726, 2011.

SUTER, M.A.; CHEN, A.; BURDINE, M.S.; CHOUDHURY, M.; HARRIS, R.A.; LANE, R.H.; FRIEDMAN, J.E.; GROVE, K.L.; TACKETT, A.J.; AAGAARD, K.M. A maternal high-fat diet modulates fetal SIRT1 histone and protein deacetylase activity in nonhuman primates, **FASEB J**, V.26, p.5106–5114, 2012.

SWANSON, J.M.; ENTRINGER, S.; BUSS, C.; WADHWA, P.D. Developmental origins of health and disease: environmental exposures. **Semin Reprod Med**, V.27, p.391-402, 2009.

SYMONDS, M.E.; BUDGE, H.; STEPHENSON, T.; MCMILLEN, C. Fetal endocrinology and development – manipulation and adaptation to long-term nutritional and environmental challenges. **Reproduction**, V.121, p.853–862, 2001.

SZTAJZEL, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. **Swiss Med Wkly**, V.134(35-36), p.514-522, 2004.

TAMASHIRO, K.L.K.; MORAN, T.H. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring, **Physiology & Behavior**, V.100, p.560–566, 2010.

TAMASHIRO, K.L.K.; CHANTELLE, E.T.; JAYSON, H.; KOENIG, J.I.; MORAN, T.H. Prenatal Stress or High-Fat Diet Increases Susceptibility to Diet-Induced Obesity in Rat Offspring. **Diabetes**, V.58, p.1116–1125, 2009.

TAYLOR, A.A. Autonomic control of cardiovascular function: clinical evaluation in health and disease. **Journal of clinical pharmacologic**, V.34, p.363-374, 1994.

TAYLOR, P.D.; MCCONNELL, J.; KHAN, I.Y.; HOLEMANS, K.; LAWRENCE K.M.; ASARE-ANANE, H.; PERSAUD, S.J.; JONES, P.M.; PETRIE, L.; HANSON, M.A.; POSTON, L. Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol**, V.288, p.134–139, 2005.

THAYER, J.F.; YAMAMOTO, S.S.; BROSSCHOT, J.F.; The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Int J Cardiol**, V.141, p.122-131, 2010.

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, p.270-8, 2008.

VILLALPANDO, S.; DEL PRADO, M. Interrelation among dietary energy and fat intakes, maternal body fatness, and milk total lipid in humans. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**, V.4, p.285-295, 1999.

VINSON, C.; CHATTERJEE, R. CG methylation. **Epigenomics**, V.4, p.655–663, 2012.

WADHWA, P.D.; BUSS, C.; ENTRINGER, S.; SWANSON, J.M. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. **Semin Reprod Med**, V.27, p.358-68, 2009.

WAINWRIGHT, P.E. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. **Proc Nutr Soc**, v. 61, p.61-69, 2002.

WATSON, P.E.; MCDONALD, B.W; The association of maternal diet and dietary supplement intake in pregnant New Zealand women with infant birthweight. **Eur. J. Clin. Nutr**, V.64, p.184-193, 2009.

WIDDOWSON, E.M.; MCCANCE, R.A. The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. **Proc R Soc Lond B Sci**, V.158, p.329-42, 1963.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact sheet: obesity and overweight. Geneva, Switzerland: **World Health Organization**, 2009.

ANEXO