



Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
Centro Acadêmico de Vitória – CAV
Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica –
PPGNAFPF



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Maiara Larissa Pereira da Silva

Os efeitos da atividade física voluntária no consumo alimentar, massas muscular e do tecido adiposo branco e metabolismo da glicose de ratos adultos submetidos à dieta hipoproteica materna

Vitória de Santo Antão
2024



Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
Centro Acadêmico de Vitória – CAV
Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica –
PPGNAFPF



Maiara Larissa Pereira da Silva

Os efeitos da atividade física voluntária no consumo alimentar, massas muscular e do tecido adiposo branco e metabolismo da glicose de ratos adultos submetidos à dieta hipoproteica materna

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de mestre.

Orientador(a): Dr. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos

Co-orientador(a): Dr^a. Carol Virgínia Gois Leandro

**Vitória de Santo Antão
2024**

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Silva, Maiara Larissa Pereira da.

Os efeitos da atividade física voluntária no consumo alimentar, massas muscular e do tecido adiposo branco e metabolismo da glicose de ratos adultos submetidos à dieta hipoproteica materna / Maiara Larissa Pereira da Silva. - Recife, 2024.

69f.: il.

Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, 2024.

Orientação: Diogo Antonio Alves de Vasconcelos.

Coorientação: Carol Virginia Gois Leandro.

1. Atividade física voluntária; 2. Dieta com baixa proteína; 3. Insulina. I. Vasconcelos, Diogo Antonio Alves de. II. Leandro, Carol Virginia Gois. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

MAIARA LARISSA PEREIRA DA SILVA

**OS EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA VOLUNTÁRIA NO CONSUMO ALIMENTAR,
MASSAS MUSCULAR E DO TECIDO ADIPOSEO BRANCO E METABOLISMO DA
GLICOSE DE RATOS ADULTOS SUBMETIDOS À DIETA HIPOPROTEICA MATERNA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico da Vitória da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Bases Experimentais e Clínicas da Plasticidade Fenotípica

Aprovada em: 30/08/2024

Participação por Videoconferência

Orientador: Prof. Dr. Diogo Antônio Alves de Vasconcelos
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Carol Virginia Gois Leandro
Universidade Federal de Pernambuco

BANCA EXAMINADORA:

Participação por Videoconferência

Prof. Dr. Diogo Antônio Alves de Vasconcelos
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Prof.^a Dr.^a Isabeli Lins Pinheiro
Universidade Federal de Pernambuco

Participação por Videoconferência

Prof.^a Dr.^a Thaynan Raquel dos Prazeres Oliveira
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esta dissertação à minha família, que sempre me ouviu e incentivou. Agradeço também aos meus verdadeiros amigos e a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a toda a minha família, especialmente à minha mãe, **Maria Laudivânia**, por sua fé em mim, seu incentivo constante e por me encher de esperanças. Sou eternamente grata pelo carinho e cuidado que ela me proporcionou ao longo da vida. Também quero expressar minha gratidão por todo o suporte e amor que dedicou a **Nicolas** durante este período; sem esse apoio incondicional, eu não teria conseguido.

Agradeço ao meu orientador **Diogo Vasconcelos**, por todas correções e ensinamentos que foram fundamentais no meu processo de formação acadêmica.

A todos os membros do Laboratório de Fisiologia Metabolismo e Epigenética da Nutrição (LAFMEN), em especial a **Raíssa Andrade**, além dos meus alunos de iniciação científica **Poliana Guedes** e **Pedro Henrique** que foram incríveis e fundamentais neste processo.

A **Fernando Wesley**, técnico no Departamento de Nutrição, pela disponibilidade e auxílio no desenvolvimento desta dissertação.

À banca examinadora, agradeço o tempo dedicado à leitura e avaliação deste trabalho.

Aos amigos que me sustentaram em minhas crises e foram âncoras neste processo deixo registrada minha profunda gratidão.

Por fim, agradeço a todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, foi um período de grande desenvolvimento profissional e pessoal, no qual espero poder continuar minha jornada profissional com sabedoria e empatia.

Muito Obrigada,

Maiara Larissa Pereira da Silva

"Força de vontade, por si só, não é suficiente na batalha."

— Armin Arlert, *Shingeki no Kyojin*

RESUMO

O baixo consumo de proteínas durante a gestação e lactação resultam em distúrbios metabólicos e desenvolvimento de fisiopatologias crônicas na vida adulta, tais como, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica e obesidade. A restrição proteica no período crítico de desenvolvimento aparece associada à alterações na captação de glicose mediada por insulina, por sua vez, podendo provocar resistência à insulina em gestantes e podendo levar a diabetes na mãe e na prole em idade adulta. A atividade física aumenta a captação de glicose tanto por mecanismos dependentes de insulina quanto por mecanismos independentes e uma rotina ativa fisicamente tem um impacto significativo no controle da glicemia e pode ajudar a prevenir e/ou controlar doenças metabólicas associadas. Portanto, o objetivo do estudo foi investigar os efeitos da atividade física voluntária em ratos adultos submetidos à dieta hipoproteica materna sobre o consumo alimentar, metabolismo da glicose, massas muscular e de tecido adiposo branco da prole. As ratas receberam dieta com baixa proteína (4) ou controle (4) no período de gestação e lactação e após o desmame a prole recebeu dieta Nuvilab até os 71 dias de vida e foram classificadas como controle mais ativo (n=6) e menos ativo (n=6) e hipoproteico mais ativo (n=6) e menos ativo (n=6) com base nos níveis de atividade física voluntária realizada e coletada em um cicloergômetro acoplado na gaiola. Os resultados obtidos foram que a dieta hipoproteica materna não modificou significativamente o peso na gestação e lactação materna, mas alterou o peso e comprimento ao nascer da prole. As diferenças de peso da prole foram superadas a partir do dia 42º de vida, mas alterações no comprimento e na circunferência abdominal não foram observadas aos 71 dias de vida. Animais mais ativos com dieta hipoproteica materna aparentaram realizar menor tempo e distância percorrida no cicloergômetro em relação ao grupo dieta controle. **Não foi observado efeito da atividade física sobre o metabolismo da glicose da prole.** No entanto, embora o estudo possa sugerir uma possível redução na gordura total dos grupos mais ativos (hipoproteico e controle) em relação aos menos ativos, as diferenças estatísticas não foram significativas.

Palavras-chave: Atividade física voluntária; Dieta com baixa proteína; Insulina; resistência à insulina.

ABSTRACT

Low protein intake during pregnancy and lactation results in adverse metabolic effects on the mother and offspring, and protein restriction during critical periods of development is associated with metabolic disorders and the development of chronic pathophysiologies in adulthood, such as diabetes mellitus, cardiovascular disease, systemic arterial hypertension and obesity. Protein restriction during this period appears to be associated with changes in insulin-mediated glucose internalization, which in turn can cause insulin resistance in pregnant women and lead to diabetes in the mother and offspring in adulthood. Physical activity increases glucose uptake by both insulin-dependent and insulin-independent mechanisms, and a physically active routine has a significant impact on glycemic control and can help prevent and/or control associated metabolic diseases. Therefore, the aim of the study was to investigate the effects of voluntary physical activity in adult rats subjected to a maternal low-protein diet on food intake, glucose metabolism, muscle mass and white adipose tissue. The rats received a low-protein (4) or control (4) diet during gestation and lactation. After weaning, the offspring received a Nuvilab diet until 71 days of life and were classified as more active (6) and less active (6) control and more active (6) and less active (6) low-protein diet based on the levels of voluntary physical activity performed and collected on a cycle ergometer attached to the cage. The results obtained were that a maternal low-protein diet during critical periods of development did not significantly modify the weight during maternal gestation and lactation, but altered the weight and length at birth of the offspring. The differences in weight of the offspring were overcome from day 42 of life, but changes in length and abdominal circumference were not observed at 71 days of life. More active animals on a maternal low-protein diet appeared to complete a shorter time and distance covered on the cycle ergometer compared to the control diet group. However, although the study may suggest a possible reduction in total fat in the most active groups (low-protein and control) compared to the least active, the statistical differences were not significant.

Key words: Voluntary physical activity; Low protein diet; Insulin; insulin resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Via de sinalização da insulina	21
Fluxograma 1–	Etapas metodológicas realizadas	32
Figura 2 –	Gaiola de Atividade física voluntária	34
Figura 3 –	Ciclocomputador	35
Figura 4 –	Peso corporal materno durante a gestação e lactação	38
Figura 5 –	Parâmetros de atividade física voluntária da prole no período de adaptação	39
Figura 6 –	Parâmetros de atividade física voluntária da prole no período experimental	40
Figura 7 –	Ganho de peso corporal da prole	42
Figura 8 –	Consumo alimentar semanal absoluto e relativo da prole	42
Figura 9 –	Ingestão calórica total, proteica, glicídica e lipídica relativa da prole	43
Figura 10 –	Medidas murinométricas da prole	44
Figura 11 –	Gordura relativa total, retroperitoneal e epididimal da prole	45
Figura 12 –	Gordura relativa pela ingestão alimentar da prole	45
Figura 13 –	Peso úmido dos músculos sóleo, EDL, tibial anterior e gastrocnêmio da prole	46
Figura 14 –	Peso seco dos músculos sóleo, EDL, tibial anterior, e gastrocnêmio da prole	47
Figura 15 –	Teste de tolerância a glicose (GTT) na prole aos 41 dias e área sob a curva aos 41 dias	48
Figura 16 –	Teste de tolerância a glicose na prole aos 70 dias e área sob a curva aos 70 dias	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Grandezas físicas avaliadas na atividade física voluntária e utilizadas como parâmetro de classificação em animais mais ativos e menos ativos	30
Tabela 2 – Informações nutricionais das dietas experimentais AIN-93G, AIN-93G 9% e Nuvilab CR-1	31
Tabela 3 – Ingredientes das dietas experimentais AIN-93G e AIN-93G 9%	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	atividade física
AFV	atividade física voluntária
PKB/Akt	proteína serina/treonina cinase b
CA	grupo controle
CA⁺	controle mais ativo
CA⁻	controle menos ativo
DC_{Mat}	dieta controle materna
DH_{Mat}	dieta hipoproteica materna
DPN	depois do nascimento
EDL	extensor longo dos dedos
GAFV	gaiola de atividade física voluntária
GSK-3β	glicogênio sintase cinase 3 beta
GTT	teste tolerância a glicose
HA	grupo hipoproteico
HA⁺	hipoproteico mais ativo
HA⁻	hipoproteico menos ativo
HHS	Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IR	receptor de Insulina
IRS-1	substrato do receptor de insulina tipo 1
IRS-2	substrato do receptor de insulina tipo 2
mTOR	alvo mecanístico da rapamicina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDK1	proteína cinase 1 dependente de fosfoinositídeo-3
PI3-K	proteína cinase-3 de fosfatidilinositol
PIP₂	4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol
PIP₃	3,4,5-trisfosfato de fosfatidilinositol
Tyr	resíduos de tirosina
USDA	Departamento de Agricultura dos Estados Unidos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1. Dieta hipoproteica.....	14
2.2. Plasticidade do desenvolvimento.....	16
2.3. Via de sinalização da insulina no músculo esquelético.....	18
2.4. Músculo esquelético	22
2.5. Atividade física voluntária	23
3. OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo Geral.....	28
3.2 Objetivos Específicos	28
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
4.1 Animais e dietas experimentais	30
4.2 Gaiola de atividade física voluntária	34
4.2.1 Medições voluntárias de atividade física	34
4.3 Ingestão alimentar	36
4.4. Peso corporal e medidas murinométricas	36
4.5. Massa úmida e seco dos músculos sóleo, extensor longo dos dedos (EDL), gastrocnêmio e tibial anterior.....	36
4.6. Massa dos depósitos de tecido adiposo epididimal e retroperitoneal.....	36
4.7. Teste de Tolerância a Glicose (GTT)	37
4.8 Análise estatística	37
5. RESULTADOS PRELIMINARES.....	39
5.1. Massa corporal materna durante a gestação e lactação.....	39
5.2. Parâmetros de atividade física voluntária.....	39
5.3 Peso e consumo alimentar.....	42
5.4 Medida murinométricas.....	45
5.5 Tecido adiposo e músculo esquelético úmido e seco.....	45
5.6 Tolerância a Glicose (GTT).....	48
6. DISCUSSÃO	50
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
8. REFERÊNCIAS	58
9. ANEXO - Parecer do comitê de ética de uso animal	68

1. INTRODUÇÃO

Uma dieta saudável deve conter quantidades ideais de água, macronutrientes e micronutrientes, de acordo com as necessidades particulares de cada indivíduo (HHS, 2020; USDA, 2020). Uma alimentação inadequada, por exemplo, o baixo consumo de proteínas, leva a um quadro de desnutrição ou subdesnutrição (Connor e Fox, 2015; Smith *et al.*, 2020).

Um levantamento da Organização das Nações Unidas (ONU) mostra que mais de 21 milhões de pessoas no Brasil em 2022 e 27,6% brasileiros ainda estão em estado de insegurança alimentar em 2024 (ONU, 2022). Essa insegurança pode levar a um baixo consumo de proteínas na alimentação, levando a um quadro de desnutrição ou subdesnutrição, isso acontece, pois, a desnutrição é caracterizada por uma deficiência de um ou mais nutrientes essenciais (Ozanne *et al.*, 2004; Connor e Fox, 2015; Smith *et al.*, 2020).

A restrição proteica durante os períodos gestacional e de amamentação é um problema de mais gravidade porque representa uma ameaça à saúde materna e fetal, estando ligada ao nascimento de crianças com baixo peso e aparecimento de desordens metabólicas futuras (Souza *et al.*, 2012). Estudos realizados, ao longo dos anos, mostram desordens metabólicas associadas a uma dieta hipoproteica que prejudica o desenvolvimento fetal, levando ao baixo peso ao nascer, desenvolvimento prejudicado do músculo esquelético e provocando aparecimento de resistência à insulina, diabetes e problemas cardiovasculares (Shankar, e Groop, 2019; Wells e Turner, 2020; Vidyadharan *et al.*, 2022).

O tecido muscular esquelético possui a maior massa do corpo humano, correspondendo a 45% do peso total e é o responsável por metabolizar cerca de

80% da glicose após o aumento da glicemia pós refeições (Brown e Smith, 2017; Figueira *et al.*, 2022; Santana *et al.*, 2022). Mello *et al.* (2003) sugere ocorrer uma maior resistência à insulina no final da gestação, a manutenção da massa muscular é, portanto, crítica para a homeostase da glicemia, sendo a prática de atividade física regular associada à melhora da sensibilidade à insulina e à redução do risco de doenças metabólicas (Figueira *et al.*, 2022).

Atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido em consequência da contração do músculo esquelético que resulte em gasto calórico acima do basal (Caspersen, Kriska, Dearwater, 1994). Na plasticidade do desenvolvimento, a atividade física voluntária é um importante modelo experimental para descrever como as mães reagem aos estímulos ambientais no início da vida que pode influenciar à longo prazo no fenótipo da prole (Fragoso *et al.*, 2017).

Estudos utilizando ratas em estado de gestação alimentadas com dietas hipoprotéicas têm sido utilizados para análises experimentais na plasticidade do desenvolvimento (Ozanne *et al.*, 2004; Kautzky, Handisurya, 2009; Figueira *et al.*, 2022; Mohammed *et al.*, 2023). Em seu estudo Colberg *et al.* (2016) dizem em que uma rotina com atividades físicas ajuda a reduzir o excesso de gordura corporal, a manter um peso saudável, e melhora a função do metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina.

Portanto, o presente estudo, além de propor o desenvolvimento de ações terapêuticas para distúrbios metabólicos causados por alterações plásticas devido ao baixo consumo de proteínas, investigou os efeitos da atividade física voluntária em ratos adultos submetidos à dieta hipoproteica materna sobre o consumo alimentar, metabolismo da glicose, massas musculares e tecido adiposo branco.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Dieta hipoproteica

A dieta hipoproteica é caracterizada por apresentar baixa quantidade de proteínas considerando as necessidades energéticas de um organismo. Caso a dieta apresente cerca de 10% ou menos do valor energético diário em proteínas ela é considerada hipoproteica (Ferraz-Bannitz *et al.*, 2022). Uma dieta padrão para um indivíduo se manter nutrido deve conter quantidades ideais de água, macronutrientes (proteínas, carboidratos e lipídios) e micronutrientes (vitaminas e sais minerais), de acordo com as suas necessidades individuais (HHS, 2020; USDA, 2020). Essas necessidades irão variar de acordo com alguns fatores, tais como: idade, peso, estatura, sexo e o nível de atividade e inatividade física (Oliveira, Macedo, 2020).

A falta de proteínas em uma dieta pode levar a um quadro de desnutrição ou subdesnutrição mesmo que um indivíduo esteja se alimentando diariamente. Isso acontece, pois, a desnutrição é caracterizada por uma deficiência ou excesso de um ou mais nutrientes essenciais (Connor e Fox, 2015; Smith *et al.*, 2020). Em humanos, à desnutrição por baixo consumo proteico geralmente aparece quando os indivíduos realizam escolhas alimentares e consomem mais carboidratos que proteínas (Gerude *et al.*, 2002; Russell *et al.*, 2014).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que em cada cinco pessoas no mundo uma não se alimenta com todos os nutrientes necessários (OMS, 2023). Fatores políticos, econômicos e sociais podem estar associados a uma boa nutrição, um levantamento da Organização das Nações Unidas (ONU) mostra que mais de 21 milhões de pessoas no Brasil em 2022 e 27,6% brasileiros ainda estão em estado

de insegurança alimentar em 2024 segundo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), esse índice está mais presente em pessoas negras e que fazem parte de classes econômicas mais baixas (ONU, 2022; IBGE, 2023). Contudo, indivíduos de classes sociais mais altas também apresentam estado de deficiência proteica proveniente de uma má nutrição, principalmente, em crianças que apresentam tendência a preferir consumir alimentos ultraprocessados no dia a dia (ENANI, 2019).

Sabe-se que a falta de proteína pode resultar em desordens metabólicas de efeito agudo ou crônico, tais como; perda de massa muscular e adiposa, alterações nas funções hepáticas diminuindo a produção de Apolipoproteína, que são necessárias para o trânsito de colesterol e outros lipídios no sangue (Walker, Mackenzie, 2016; Oliveira, SILVA, 2019). Por esse motivo, lipídios se acumulam no fígado, e conseqüentemente, aumentando a gordura no mesmo e podendo provocar resistência à insulina, diabetes e baixa imunidade (Oliveira, Silva, 2020). Em crianças também ocorre retardo no desenvolvimento físico e mental (James, Morris, 2012).

Uma dieta, hipoproteica materna prejudica a expressão das proteínas presentes na via de sinalização da insulina à longo prazo (Vasconcelos *et al.*, 2022, Ozanne, 2005). Estudos experimentais utilizando modelos animais descobriram que esse modelo de dieta durante a gestação e a lactação causou uma perda de massa do sóleo associada à sinalização prejudicada da insulina no músculo esquelético em vários estágios da vida (Vasconcelos *et al.*, 2022; Zhang, Thompson, 2020).

A restrição proteica durante a fase de gestação é um problema de mais gravidade porque representa uma ameaça à saúde materna e fetal. Isso ocorre porque os estímulos ambientais durante esse período podem levar às alterações

epigenéticas, ocasionando em distúrbios metabólicos na infância e na idade adulta em decorrência da influência da dieta nos períodos críticos de desenvolvimento na formação do fenótipo adulto (Souza *et al.*, 2012).

2.2 Plasticidade do desenvolvimento

Estímulos ambientais nos períodos críticos do desenvolvimento têm efeitos permanentes nas estruturas e nas funções de um organismo (Godfrey, Gluckman, 2019). Estes períodos críticos, estudos apontam que são as fases iniciais da vida (gestação, amamentação e primeira infância), no qual o organismo passa por hiperplasia, de tal forma que os efeitos do ambiente tendem a influenciar a estrutura e funções dos tecidos, promovendo adaptações fisiológicas consideradas plásticas, ou seja, permanentes (MORGANE, MOKLER e GALLER, 2002).

Plasticidade é o potencial de um genótipo específico para trazer fenótipos divergentes em resposta a diversos fatores ambientais (Balasundaram e Avulakunta, 2024). Quando essas alterações ocorrem nas fases críticas do desenvolvimento e geram alterações metabólicas crônicas, é utilizado o termo plasticidade do desenvolvimento (Yang, Gluckman, 2017). A plasticidade do desenvolvimento é a capacidade que o organismo tem de se adaptar a diversas condições que são impostas pelo ambiente. Ou seja, é quando um genótipo (genoma individual) gera diferentes fenótipos induzidos por fatores ambientais, no qual, são expostos nesses períodos críticos do estágio embrionário até a adolescência e pode ser passada para a próxima geração. (West-Heberhard, 1998; Balasundaram e Avulakunta, 2024).

Para descrever o mecanismo molecular subjacente à interação dinâmica entre os genes e o ambiente que leva a variação no fenótipo, tem-se utilizado o termo “epigenética” (Champagne, 2013). O termo é utilizado para se referir ao processo de

expressão e transmissão da informação genética, por meios que não afetam a sequência do DNA (Sinclair *et al.*, 2007). Champagne (2013) diz que embora existam muitos fatores que podem alterar a atividade transcricional dos genes durante o desenvolvimento, os mecanismos epigenéticos, definidos como fatores que alteram a expressão do gene sem alterar a sequência do gene subjacente, podem promover a interação dinâmica entre os genes e o ambiente. Essas modificações podem influenciar a saúde e a predisposição a doenças em gerações futuras.

Estímulos como nutrição, estresse e atividade física podem ter impactos duradouros sobre o desenvolvimento físico e mental do feto (Seckl, Andrews, 2018). A nutrição materna pode afetar o crescimento e o desenvolvimento do feto e deficiências nutricionais podem levar a problemas de saúde e desenvolvimento, como baixo peso ao nascer ou maior risco de doenças metabólicas na vida adulta (Miller, Olsen, 2019).

A saúde fetal tem um papel altamente influente em atingir o crescimento e o desenvolvimento. Qualquer estímulo ou insulto durante o desenvolvimento fetal causa adaptações de desenvolvimento que produzem mudanças permanentes na última parte da vida. Após o nascimento, os fatores ambientais podem exercer um efeito benéfico ou prejudicial ao crescimento e desempenhar papel importante na formação do fenótipo adulto (Balasundaram e Avulakunta, 2024).

Os mecanismos epigenéticos relacionados à nutrição, principalmente, pré e pós-natal, pode prever o estado de sobrevivência e crescimento, de acordo com a qualidade ambiental no qual os indivíduos são expostos (Champagne, 2013). A desnutrição desempenha um papel prejudicial no processo de crescimento e desenvolvimento, podendo provocar o crescimento deficiente ou ganho rápido de

peso na primeira infância, influenciando a saúde na parte posterior da vida (Johnson e Smith, 2020).

Uma dieta com baixa proteína na gestação, lactação e primeira infância tem uma forte associação com a probabilidade de obesidade mais tarde na vida, e, conseqüentemente, o aparecimento de outras desordens metabólicas associadas a ela, como a resistência à insulina, diabetes e problemas cardiovasculares (Shankar, e Groop, 2019; Wells e Turner, 2020). Na gestação esse modelo dietético ainda causa baixos níveis de aminoácidos na circulação fetal, privando assim o feto de aminoácidos essenciais e prejudicando o desenvolvimento, levando ao baixo peso ao nascer e ao desenvolvimento prejudicado do músculo esquelético (Vidyadharan *et al.*, 2022).

2.3 Via de sinalização da insulina no músculo esquelético

A insulina é um hormônio proteico anabólico essencial para diversas funções do metabolismo. Um dos efeitos mais notório desse hormônio é a sua atuação na manutenção da homeostase de glicose e no crescimento e diferenciação celular. Esse hormônio é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições (Williams, Huang, 2019; Miller, 2020).

Esse hormônio anabólico regula a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática de glicose (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise) e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente, nos tecidos muscular e adiposo. A insulina também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz a lipólise, aumenta a síntese proteica e inibe a sua degradação (Zhoua, Huanga e Leib, 2013). Após sua síntese nas células β , a insulina fica armazenada em grânulos sob controle de secreção mediado pelos

níveis sanguíneos de glicose, respondendo também positivamente aos aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos. Sua atuação é destacada, principalmente, por via de sistema endócrino, autócrino e parácrino (Carvalho e Saad, 2002).

A via de sinalização inicia-se, principalmente, mediante a presença de hiperglicemia sanguínea, estimulando a sua secreção das células β -pancreáticas para a corrente sanguínea (Carvalho e Saad, 2002). A insulina se liga ao seu receptor (IR) presente na membrana plasmática, que é formado por uma proteína composta por duas subunidades α e duas subunidades β , que atua como uma enzima alostérica na qual a subunidade α inibe a atividade tirosina-quinase da subunidade β . Ao ligar-se à subunidade α , localizada no meio extracelular, permite que a subunidade β adquira atividade quinase levando a alteração conformacional e auto fosforilação, que aumenta ainda mais a atividade quinase do receptor (Kahn e White, 2019).

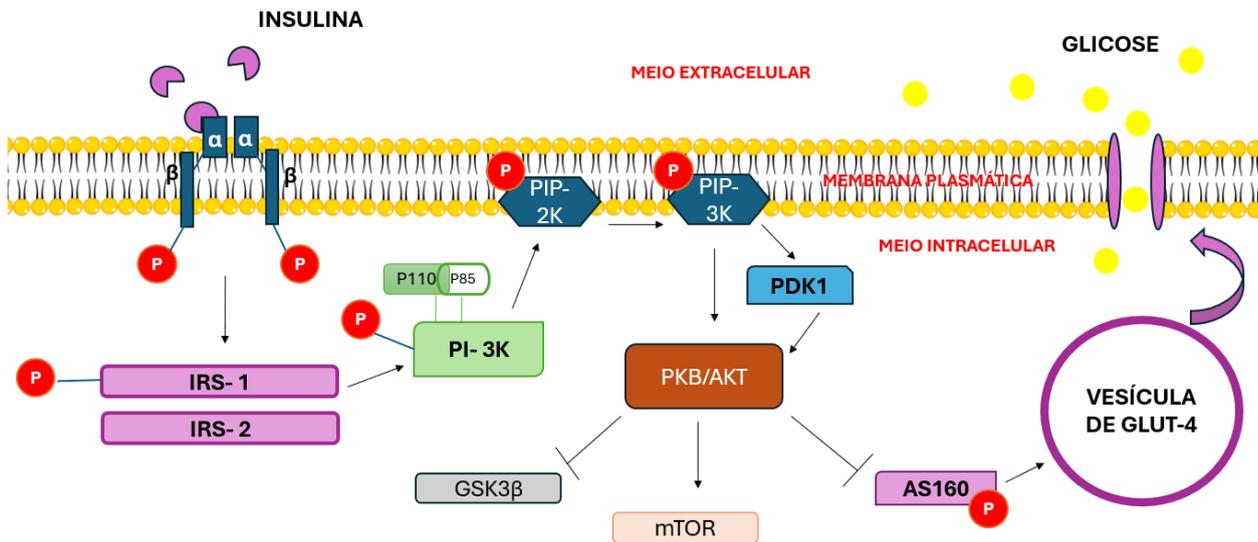
Após a ligação da insulina na subunidade α do seu receptor de membrana, é ativada a subunidade β responsável pela transmissão do sinal por possuir atividade tirosina-quinase e irá fosforilar substratos proteicos em resíduos de tirosina. A sinalização procede com a doação de fosfatos do ATP, fosforilando os substratos de resíduos de tirosina (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4), A fosforilação de seus substratos dá início a uma série de eventos incluindo a cascata de reações de fosforilação e defosforilação que regula os seus efeitos metabólicos e de crescimento (Alberts, 2017; Salles, Terra e Araújo, 2019).

Na via IR/IRS/PI-3K/AKT/AS160, depois que a insulina se liga na subunidade α do seu IR ocorre a autofosforilação na subunidade β , e assim os resíduos de tirosina (Tyr) dos IRS podem fosforilar a enzima fosfoinosítideo-3-quinase (PI-3K). A PI-3K possui um domínio catalítico chamado p110 e uma subunidade regulatória

chamada p85, quando então a PI-3K é fosforilada, sua subunidade regulatória p85 se dissocia da subunidade catalítica p110 fazendo com que esse domínio catalítico seja ativado (Salles, Terra e Araújo, 2019).

Com a ativação do seu domínio catalítico, a PI-3K poderá fosforilar os lipídios de membrana fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP2) na posição 3 do anel inositol, transformando-o em PIP3 (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato). Por sua vez, o PIP3 irá ativar a proteína-quinase B (PKB) ou Akt. Antes disso, a geração de PIP3 promove a translocação da quinase 1 dependente de fosfoinosítideo (PDK1) para a membrana plasmática e a interação da PDK1 com a Akt possibilita a fosforilação da Akt (Carvalho e Saad, 2002; Miller e Olsen, 2019). A Akt irá fosforilar a proteína AS160 associada as vesículas que armazenam GLUT- 4 que irá desassociar, permitindo a translocação dos transportadores GLUT- 4 do citoplasma para a membrana plasmática permitindo a captação de glicose para o meio intracelular (Teixeira, 2010). Simultaneamente, a Akt ativada pela insulina também irá promover síntese de glicogênio após a fosforilação e inibição do glicogênio sintase quinase 3 β (GSK3 β) e ativando o mTOR que provoca regulação do crescimento celular e da síntese de proteínas (Taniguchi *et al.*, 2006; Nelson, 2019).

Figura 1 – Via de sinalização da insulina IR/IRS/PI3K/AKT/AS160 no músculo



O aumento da glicemia sanguínea estimula o pâncreas a produzir e liberar mais insulina no sangue. A ligação da insulina ao seu receptor de membrana desencadeia a via de sinalização de insulina IR/IRS/PI3K/AKT/AS160 no músculo esquelético, principal via associada a internalização da glicose do meio extra para o meio intracelular. IRS-1 = substrato do receptor da insulina tipo 1; PI3-K = proteína cinase 3 de fosfatidilinositol; PIP2 = 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol; PIP3 = 3,4,5-trisfosfato de fosfatidilinositol; PDK1= proteína cinase-1 dependente de 3- fosfoinositídeo; PKB/Akt = proteína cinase B; AS160= substrato da Akt de 160 kDa; GLUT- 4= proteína transportadora de glicose 4; mTOR= alvo mecanístico da rapamicina; GSK3β = glicogênio sintase cinase 3 beta.

Fonte: A autora, 2024.

Considerando sua importante função no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, defeitos em sua secreção e ação são críticos para o desenvolvimento de doenças metabólicas como; diabetes, obesidade, hipertensão, e doenças cardiovasculares (Nelson, 2019). Os substratos do receptor de insulina 1 e 2, as proteínas IRS-1 e IRS-2, desempenham função importante na cascata de sinalização de insulina para internalização da glicose na célula e como parâmetro de avaliação em casos de resistência a insulina (Lees e Booth, 2004).

As funções fisiológicas do IRS-1/2 foram estabelecidas através da produção de camundongos sem os genes que codificam o IRS-1 e IRS-2. Quando não

expressa o IRS-1 ocorre resistência à insulina e retardo de crescimento, mas não apresenta hiperglicemia acentuada. Quando não expressa o IRS-2 ocorre hiperglicemia acentuada, devido a diversas anormalidades na ação da insulina nos tecidos periféricos e a falência da atividade secretória das células β acompanhada de redução significativa da massa de células β pancreáticas (Moretto, 2011; Fragoso, 2017). Sabe-se há algum tempo que os níveis elevados de ácidos graxos livres (AGL) circulantes observados durante a obesidade estão envolvidos no desenvolvimento de resistência à insulina em tecidos periféricos, como tecido adiposo branco, músculo esquelético, fígado, pâncreas e coração (Moullé, 2023).

A restrição proteica materna pode induzir inflamação intrauterina e afetar a inflamação hepática na prole adulta por um aumento de gordura no fígado que pode alterar o metabolismo lipídico e reduzir a sensibilidade à insulina no músculo esquelético (Mohammed *et al.*, 2023). Consequentemente, ocorrerá a diminuição da atividade dos componentes na via da sinalização da insulina, incluindo fosforilação de PI3K e Akt, translocação de GLUT-4 e captação de glicose (Pessin e Saltiel, 2000).

2.4 Músculo esquelético

O tecido muscular esquelético possui a maior massa do corpo humano, correspondendo a 45% do peso total e são compostos por feixes de fibras musculares (Santana *et al.*, 2022). Essas fibras apresentam diferentes classificações (tipos de fibra) com biomecânica, anatomia e resposta a entradas neurais e estilos metabólicos diferentes entre si, elas são classificadas em três tipos principais: fibras do tipo I (fibra contração lenta), fibras do tipo II, (fibra contração rápida), a fibra tipo II se subdivide em IIa (fibra contração rápida oxidativa) e fibra do tipo IIb (fibra contração rápida glicolítica). As fibras tipo I são ricas em mitocôndrias e

possuem uma alta capacidade de resistência à fadiga, sendo mais eficientes em atividades de longa duração, como caminhada (Talbot e Maves 2017; Gonzalez-Freire *et al.*, 2020).

Atividades físicas aeróbicas, como caminhada/corrida de longa duração, utilizam mais as fibras do tipo I, que apresentam maior capacidade oxidativa, já as do tipo II são mais eficientes em movimentos explosivos e rápidos, sendo fibra IIa com resistência moderada e potência e IIb alta intensidade, mais recrutadas em sprints e exercícios para treino de força, como o agachamento com peso (Vogel *et al.*, 2021; Gonzalez *et al.*, 2023). Músculos como gastrocnêmio e extensor longo dos dedos (EDL) apresentam predominância de fibras tipo II, já no tibial anterior e sóleo fibras tipo I são predominantes (Bottinelli *et al.*, 2022).

A modificação da proporção de tipos de fibra pode ter implicações significativas na saúde metabólica, pois o músculo esquelético é o responsável por metabolizar cerca de 80% da glicose após o aumento da glicemia pós refeições (Brown e Smith, 2017; Figueira *et al.*, 2022). Mello *et al.* (2003) sugere ocorrer uma maior resistência à insulina no final da gestação, tendo como consequência fisiológica a manutenção dos níveis de glicose suficientes para o desenvolvimento fetal. A manutenção da massa muscular é, portanto, crítica para a homeostase da glicemia, sendo a prática de atividade física regular associada à melhora da sensibilidade à insulina e à redução do risco de doenças metabólicas (Figueira *et al.*, 2022).

2.5 Atividade física voluntária

Atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido em consequência da contração do músculo esquelético que resulte em gasto calórico acima do basal (Caspersen, Kriska, Dearwater, 1994). A prática de atividade física

regular resulta em diversas mudanças metabólicas, bioquímicas e fisiológicas que provocam um efeito positivo na saúde (Booth e Lees, 2007). A inatividade física, por outro lado, está associada a alterações no organismo que podem resultar em disfunções em tecidos e órgãos, que ao ser associada a uma dieta desbalanceada, aumentada significativamente o risco de aparecimento de doenças crônicas (Lees e Booth, 2004).

O termo “atividade física voluntária” se refere quando a realização de atividade física não está relacionada a questões de sobrevivência ou é induzida e/ou motivada por algum fator externo (Garland *et al*, 2011). Em humanos, a prática de atividade física é de caráter naturalmente voluntário, os indivíduos escolhem realizar atividades físicas ao ar livre, em clubes, academias ou praticar esportes espontaneamente.

No campo da pesquisa, modelos de exercícios têm sido utilizados para estudar os efeitos do treinamento de força, aeróbico e/ou resistência na adaptação muscular em roedores. Legerlotz (2008), sugere que os desafios que estes modelos enfrentam é conseguir provocar uma intensidade e volume de treino suficiente para induzir efeitos de adaptação, utilizando o menor número possível de estímulos artificiais para induzir o animal a fazer o exercício.

Neste contexto, a atividade física voluntária é uma alternativa utilizada para avaliar o nível de atividade e inatividade física dos animais sem que seja induzida a prática obrigatória. A motivação que eles apresentam para realizar o exercício voluntário, interesse e procura pela prática com ausência de estímulo externo, pode ser medida pela corrida de rodas, que é recompensadora e representa o comportamento auto motivador (Anderson e Shivakumar, 2013).

A OMS recomenda pelo menos 150 minutos de atividade física moderada ou

75 minutos de atividade intensa por semana para adultos (OMS, 2010). No entanto, estudos mostram que a maioria da população global não atinge essas recomendações, aproximadamente 31% dos adultos não atingem os níveis recomendados de atividade física, cerca 1,8 bilhão de pessoas no mundo, o que está associado a um aumento do risco de doenças crônicas (Guthold *et al.*, 2018; OMS, 2022).

Sabe-se que uma rotina ativa fisicamente tem um impacto significativo no controle da glicemia e pode ajudar a prevenir e/ou controlar doenças metabólicas associadas, como a diabetes (Schuch *et al.*, 2020). Isto ocorre devido a atividade física melhorar a sensibilidade das células à insulina, sua eficácia e aumentar o número de IR's nas células musculares. (Lee e Thompson, 2017). Além disto, também promove a redução da necessidade de insulina para controlar os níveis de glicose no sangue e pode ajudar a evitar quadros de resistência à insulina (Kraus *et al.*, 2020).

O excesso de peso e acúmulo de gordura no fígado está associado ao desenvolvimento da resistência à insulina e diabetes tipo 2 (Dias *et al.*, 2016). Uma rotina com atividades físicas ajuda a reduzir o excesso de gordura corporal, a manter um peso saudável, e melhora a função do metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina (Colberg *et al.*, 2016).

Essa melhora na captação de glicose para o meio intracelular acontece mediante prática de atividade física, dependendo da intensidade, devido ao aumento de transporte do GLUT4 para a membrana celular dos músculos ocorrer de maneira independente da insulina (via AMPK) (Pauli *et al.*, 2009; Teixeira, 2010). Durante a atividade física as fibras musculares contraem-se repetidamente e essas contrações geram sinais bioquímicos que ativam várias vias de sinalização dentro das células

musculares (Pauli *et al.*, 2009).

A contração muscular ativa a via de sinalização da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e outras proteínas quinases dependentes da atividade muscular. AMPK é um sensor de energia que responde ao aumento da adenosina trifosfato (ATP) e à diminuição dos níveis de glicogênio (Goodyear e Kahn, 2017). A ativação da AMPK promove a translocação dos transportadores GLUT-4 dos grânulos intracelulares para a membrana plasmática, um processo que não requer a presença de insulina. Uma vez na membrana, o GLUT-4 facilita a entrada de glicose na célula muscular, mesmo na ausência de insulina (Yu e Xu, 2016; Goodyear e Kahn, 2017). Assim, o aumento na quantidade de GLUT-4 na membrana celular permite que a glicose seja captada das vias sanguíneas e utilizada pelos músculos durante o exercício, ajudando a reduzir os níveis de glicose no sangue (Hansen e Cartee, 2013). Este processo é essencial para a regulação eficaz da glicose no sangue durante e após realização de atividade física, contribuindo para a melhora da sensibilidade à insulina e a manutenção de níveis saudáveis de glicemia sanguínea (Freitas *et al.*, 2014).

A atividade física aumenta a captação de glicose tanto por mecanismos dependentes de insulina quanto por mecanismos independentes. Ela aumenta a fosforilação das proteínas IR, IRS-1 e Akt, que compõem uma via de sinalização da insulina, aumentando a expressão de transportadores GLUT nas superfícies celulares e melhorando a sensibilidade à insulina (Liuqin *et al.*, 2017).

A fosforilação do IRS-1 em tirosina é uma etapa da via de sinalização da insulina para expressar o GLUT-4 na membrana, quando essa fosforilação ocorre de forma errada, em serina ao invés de tirosina, o efeito de captar glicose não é cumprido. Assim, reduzir esse tipo de fosforilação inadequada é um dos benefícios

da atividade física (Freitas *et al.*, 2014).

A fosforilação do IRS-1 em tirosina é uma etapa da via de sinalização da insulina para expressar o GLUT-4 na membrana, quando essa fosforilação ocorre de forma errada, em serina ao invés de tirosina, o efeito de captar glicose não é cumprido. Assim, reduzir esse tipo de fosforilação inadequada é um dos benefícios da atividade física (Freitas *et al.*, 2014; Macho, Lozano-Durán e Zipfe, 2015).

Na plasticidade do desenvolvimento, a atividade física voluntária pode ser considerada um importante estímulo para modular os efeitos da dieta materna à longo prazo no fenótipo da prole (Fragoso *et al.*, 2017).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Avaliar os efeitos da atividade física voluntária em ratos adultos submetidos à dieta hipoproteica materna sobre o consumo alimentar, metabolismo da glicose, massas muscular e de tecido adiposo branco.

3.2 Objetivos específicos:

Nas mães:

- Analisar o peso corporal no período de gestação e lactação.

Nos filhotes:

- Analisar o comprimento, peso corporal e as medidas murinométricas durante 20 dias do período de adaptação à atividade física voluntária e 30 dias após;
- Avaliar o consumo alimentar no período de 30 dias após a adaptação à atividade física voluntária;
- Quantificar diariamente distância percorrida (km), tempo (minutos), velocidade média (Km/h) e gasto calórico (em Kcal) de atividade física praticada durante o período de 50 dias;
- Quantificar a massa seca dos músculos sóleo, extensor longo dos dedos (EDL), gastrocnêmio e tibial anterior;
- Medir a massa dos músculos sóleo, extensor longo dos dedos (EDL), gastrocnêmio, tibial anterior e a massa do tecido adiposo branco retroperitoneal e epididimal;
- Avaliar sensibilidade à glicose pelo teste de tolerância a glicose (GTT)

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em reunião no dia 06/12/2022 registrado sob o nº 0075/2022, de acordo com a Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009 (Anexo).

4.1 Animais e dietas experimentais

Dezesseis (8) ratas da linhagem *Wistar* albinas virgens (*Rattus norvegicus*) com peso corporal entre 200 e 250 gramas e idades entre 80-90 dias, foram obtidas do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. Os animais foram mantidos em biotério de experimentação, com temperatura de 23°C ± 2, num ciclo invertido 12/12h [ciclo claro (20h00min às 08h00min) e ciclo escuro (08h00min às 20h00min)] com livre acesso à água e alimentação *AD libitum* durante todo o experimento. Para adaptação ao ciclo invertido, todos os animais foram mantidos 7 dias no biotério, sem nenhuma manipulação. Posteriormente, as ratas foram colocadas em gaiolas tamanho padrão de polipropileno (33 x 40 x 17 cm) para o acasalamento (2 fêmeas para 1 macho) por um período de 1 a 7 dias. Ao ser constatada a presença de espermatozoide no canal vaginal, foi considerado como dia 0 de gestação e as ratas foram transferidas de volta para suas gaiolas originais.

Parte das mães recebeu dieta à base de caseína (dieta AIN-93 G, contendo 19% de proteína) e a outra parte recebeu a mesma dieta, mas com baixa quantidade de proteína (AIN-93 G 9% de proteína) (tabela 2 e 3). Assim, os grupos foram formados da seguinte forma: dieta controle materna (DC_{Mat}, n = 4); dieta hipoprotéica materna (DH_{Mat}, n = 4), as ratas receberam essa dieta durante as fases de gestação e lactação (fluxograma 1). Após o parto, todas as ninhadas foram ajustadas para oito (8) filhotes, evitando a superlotação e possível má nutrição

induzida pela competição das mamas da rata.

Após o desmame os filhotes foram alojados em gaiolas individuais de atividade física voluntária (figura 2 e 3) por 20 dias e após esse período foi determinado o nível de atividade física e classificados em menos ativos (A^-) ou mais ativos (A^+) (tabela 1). Assim, os grupos foram formados da seguinte forma: dieta controle mais ativos ($CA^+ = 6$); dieta controle menos ativos ($CA^- = 6$); dieta hipoproteica mais ativos ($HA^+ = 6$); dieta hipoproteica pouco ativos ($HA^- = 6$).

Após o desmame, os animais receberam dieta padrão de biotério (Nuvilab CR1, Nuvital Nutrientes, S/A) (tabela 2). Apenas os machos foram utilizados devido à limitação de estrutura (por exemplo, o número de rodas disponíveis) e para evitar complicações causadas por possíveis efeitos do ciclo estral em algumas das variáveis de resultado.

Tabela 1 – Grandezas físicas avaliadas na atividade física voluntária que foram utilizadas como parâmetro de classificação em animais mais ativos e menos ativos.

Grupos Experimentais	Tempo	Distância percorrida	Velocidade média	Gasto Calórico
	(min/dia)	(km/dia)	(Km/h/dia)	(Km/dia)
Menos Ativo	< 20.0	< 1.0	< 1.0	< 8.0
Mais Ativo	> 20.0	> 1.0	> 1.0	> 8.0

Fonte: A autora, 2024. Adaptado de Santana Muniz *et al.*, 2014.

Tabela 2 – Informações nutricionais das dietas experimentais AIN-93G, AIN-93G 9% e da ração comercial para animais de laboratório Nuvital CR-1, obtidas no pacote de ração da (Nuvital Nutrientes, S/A).

Distribuição	AIN-93G (Dieta Controle)	AIN-93G 9% (Dieta Hipoproteica)	NUVILAB CR-1* (Dieta padrão)
Kcal/g	3,6	3,6	3,5
Proteína	19	9	23
Carboidrato	63	73	63
Lipídeos	18	18	11

*Ingredientes: Milho integral moído, farinha de soja, farelo de trigo, carbonato de cálcio, fosfato dicálcico, cloreto de sódio, vitaminas A, D3, E, K2, B1, B6 e B12, niacina, pantotenato de cálcio, ácido fólico, biotina, cloreto de colina, sulfato de ferro, manganês monóxido, óxido de zinco, sulfato de cálcio, selenito de sódio, sulfato de cobalto, lisina, metionina e butil-hidroxitolueno.

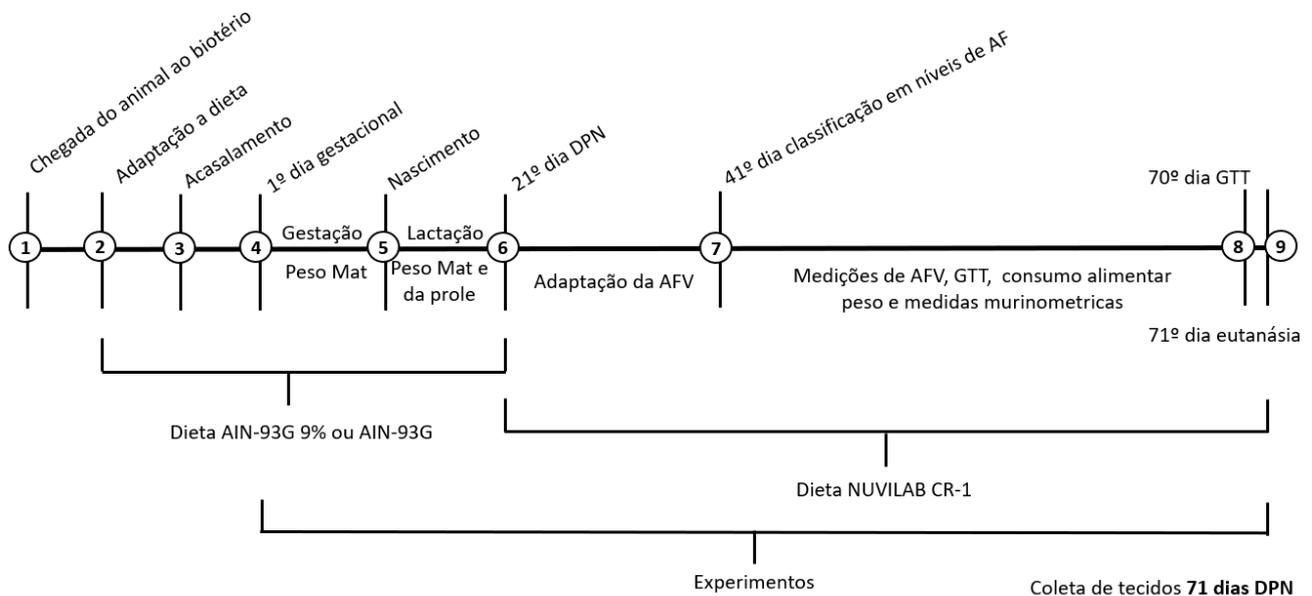
Fonte: A autora, 2024; Nuvital Nutrientes, S/A.

Tabela 3 – Ingredientes das dietas experimentais AIN-93G (dieta controle) e AIN-93G 9% (dieta hipoproteica) elaboradas no Departamento de Nutrição/UFPE.

Ingredientes (g/100 g)	AIN-93G (Dieta Controle)	AIN-93G 9% (Dieta Hipoproteica)
Amido de milho	39,74	55,40
Caseína	20,00	9,40
Amido de milho dextrinizado	13,20	7,80
Sacarose	10,00	10,00
Óleo de soja	7,00	7,00
Fibra	5,00	5,00
Mix mineral	3,50	3,50
Mix vitamínico	1,00	1,00
Metionina	0,30	0,14
Bitartarato de Colina	0,25	0,25
TBHQ	0,01	0,01

Fonte: A autora, 2024.

Fluxograma 1 – Etapas metodológicas realizadas.



Inicialmente os animais chegam ao biotério experimental após serem obtidos do biotério de criação do departamento de nutrição/UFPE (1). Após o período de 1 semana as ratas foram colocadas em adaptação as dietas experimentais (2) e posteriormente em acasalamento (3). Constatado o dia 1º gestacional (4) foram separadas em gaiolas individuais até o nascimento dos filhotes (5) e durante a lactação até o desmame (6). As proles foram separadas aos 21 dias depois do nascimento (DPN) em gaiolas de atividade física voluntária (GAFV) até os 41 dias DPN (7). Os animais permaneceram nas GAFV realizando atividade física voluntária (AFV) até o dia 70 DPN (8) e foram eutanasiados e seus tecidos coletados aos 71 dias (9).

Fonte: A autora, 2024.

4.2 Gaiola de atividade física voluntária

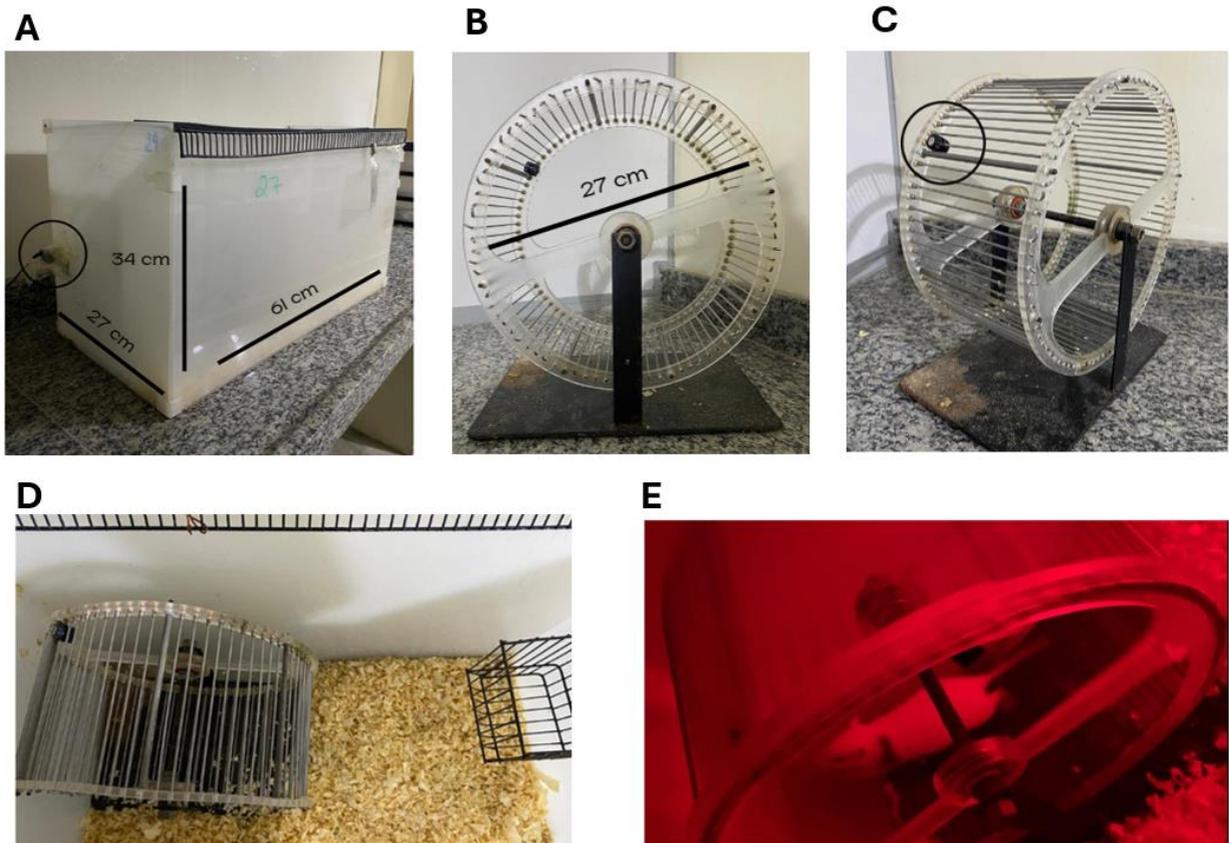
A gaiola de atividade física voluntária (GAFV) de acrílico tem as seguintes dimensões: 27 cm de largura, 34 cm de altura e 61 cm de comprimento [Figura 2]. Em uma das extremidades será posicionado um cicloergômetro com 27 cm de diâmetro, composto por acrílico e raios em aço inoxidável. Acoplado a gaiola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

4.2.1 Medições voluntárias de atividade física

Os filhotes com idades de 21 dias de vida foram colocados em gaiolas de atividade física voluntária individual por um período de 20 dias. A atividade física dos ratos é avaliada pela movimentação do cicloergômetro (roda de corrida) e quantificada através dos sensores acoplados na gaiola por meio das grandezas físicas. Diariamente e no mesmo horário (14h00min) foram anotadas as grandezas físicas para: distância percorrida (km), tempo percorrido (min), velocidade média (km/h) e estimativa do gasto calórico (kcal). Estas grandezas foram utilizadas para classificar o nível de atividade física dos ratos. A distância é determinada por contagem do número de rotações, que é calculado pela circunferência (84 cm) do cicloergômetro. A circunferência e o diâmetro do cicloergômetro são usados para calibrar o ciclocomputador e depois para calcular a velocidade média e a distância percorrida. O gasto calórico é estimado integrando o valor calculado, a partir da velocidade em cada segundo. Todas as medidas de distância percorrida, velocidade média, tempo e calorias serão registradas diariamente durante todo o experimento,

20 dias para adaptação à atividade física voluntária e 30 dias após.

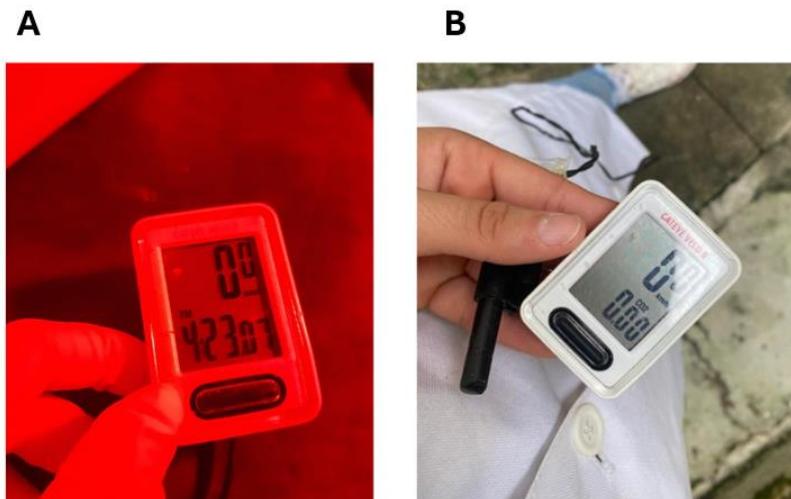
Figura 2 – Gaiola de Atividade física voluntária.



Visualização externa da gaiola de atividade física voluntária com suas dimensões (A), cicloergômetro (B) e ciclocomputador (C) posicionado na porção externa da gaiola de atividade

Fonte: A autora, 2024.

Figura 3 – Ciclocomputador.



Ciclocomputador. com o tempo de atividade física realizada pelo animal (A) e zerado (B).

Fonte: A autora, 2024.

4.3 Ingestão alimentar

O consumo alimentar foi determinado pela diferença entre a quantidade de alimento fornecida às 14:00h e a quantidade de alimento restante 24h depois.

4.4 Peso corporal e medidas murinométricas

O peso corporal das mães foi coletado semanalmente durante a gestação e lactação após constatado o primeiro dia gestacional, até o desmame da prole. O peso corporal, comprimento e medidas murinométricas da prole foram registrados semanalmente durante a lactação, 20 dias do período de adaptação a atividade física voluntária e 30 dias após. Foram realizadas medidas de circunferência torácica, circunferência abdominal, eixo longitudinal e comprimento da cauda durante 50 dias de experimentos pós desmame. O peso corporal foi registrado usando uma balança Marte (AS-1000) com precisão de 0,01 g.

4.5 Massa úmida e seca dos músculos sóleo, extensor longo dos dedos (EDL), gastrocnêmio e tibial anterior

No 71º dia após o nascimento (DPN), após a eutanásia, os músculos foram isolados por incisão dos tendões proximais e distais dos mesmos e colocados em estufa a 60 °C. Após 72 horas, os músculos foram pesados e os valores expressos normalizados pelo comprimento da tíbia do animal.

4.6 Massas dos depósitos de tecido adiposo epidídimo e retroperitoneal

Os ratos foram eutanasiados por decapitação aos 71º de vida e os coxins de tecido adiposo branco epidídimo e retroperitoneal foram retirados, pesados e armazenados.

4.7 Teste de Tolerância a Glicose (GTT)

O teste de tolerância à glicose foi realizado no 41º DPN e durante a última semana de protocolo experimental, aos 70º DPN. Após 12 horas de jejum, foi realizada uma coleta de sangue inicial no tempo 0, os animais receberam injeção por via intraperitoneal (i.p.) de solução de glicose a 50%, na proporção de 2,0g/Kg de peso corpóreo. A glicemia foi medida através de um glicosímetro (Roche Diagnostics Corporation), e as amostras de sangue foram coletadas através de um corte na ponta da cauda dos animais, nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após a sobrecarga de glicose. Os dados obtidos foram utilizados para calcular a área sob a curva (SERAPHIM; NUNES; MACHADO, 2001).

4.8 Análise estatística

O teste de *shapiro-wilk* foi utilizado para determinar a distribuição normal dos dados. A massa corporal materna na gestação e lactação foram medidas utilizando

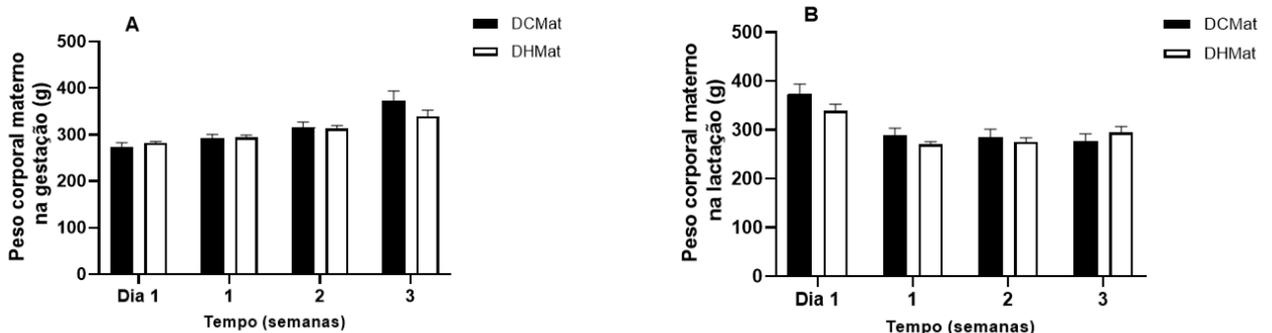
ANOVA de uma via, seguido pelo teste de *Holm-Sidak*. As medidas de distância percorrida, tempo, velocidade média e estimativa de calorias queimadas da atividade física foram analisadas por ANOVA de duas vias, seguido pelo teste de Tukey. Durante o período experimental, foram realizadas análises estatísticas de peso corporal, ingestão alimentar, medidas murinométricas e velocidade de decaimento da glicemia por meio do GTT, também analisadas por ANOVA de duas vias, seguido pelo teste de *Tukey*. No fim do período experimental foi realizada análise do peso dos músculos e gordura utilizando ANOVA de uma via, seguido pelo teste de *Tukey*. Todos os dados foram apresentados como média \pm SEM e a significância fixada em $p < 0,05$. A análise dos dados foi realizada por meio do programa estatístico *GraphPad Prism 5* (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA).

5. RESULTADOS

5.1 Massa corporal materna durante a gestação e lactação

O peso gestacional não variou entre os grupos dieta controle materna (DC_{Mat}) e dieta hipoproteica materna (DH_{Mat}). Durante a lactação, também não houve alterações no peso entre os grupos (figura 4 A e B).

Figura 4 – Peso corporal materno durante a gestação (A) e durante a lactação (B).



Os grupos são os seguintes: Dieta controle materna (DC_{Mat}) e dieta hipoproteica materna (DH_{Mat}); (DC_{Mat}, n = 4), (DH_{Mat}, n = 4). Os dados estão representados por média \pm SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de *Holm-Sidak*. $p \leq 0,05$ (DC_{Mat} vs. DH_{Mat}).

Fonte: A autora, 2024.

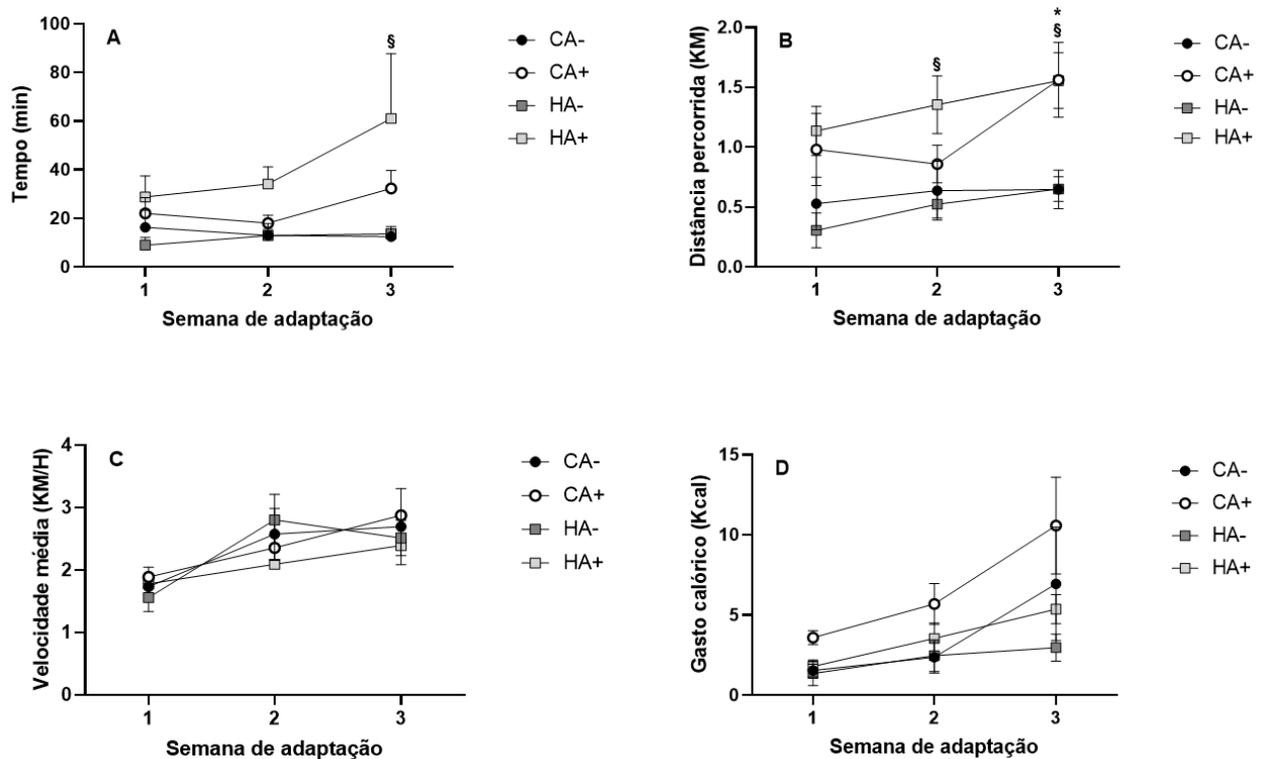
5.2 Parâmetros de atividade física voluntária

As condições na gaiola durante os experimentos foram idênticas, portanto, as diferenças entre os resultados na atividade física voluntária apareceram de forma espontânea. Os grupos foram classificados de acordo com a atividade física voluntária (AFV) durante o período de adaptação (20 dias após o desmame), conforme a tabela 3.

A partir da segunda semana do período de adaptação, os animais expostos à atividade física voluntária na GAFV apresentaram um maior tempo e distância

percorrida média gasta no cicloergômetro (figura 5 A e B), tais diferenças foram mais evidentes entre os grupos hipoproteicos (HA). Na segunda semana de adaptação o hipoproteico mais ativo (HA^+) fez uma média de distância percorrida significativamente maior em relação ao seu grupo controle, hipoproteico menos ativo (HA^-) apresentando valor de $p = 0,03$ e na terceira semana $p = 0,02$. Em relação ao tempo na terceira semana HA^+ versus HA^- apresentou valor de ($p < 0,01$).

Figura 5 - Parâmetros de atividade física voluntária da prole registradas no período de adaptação que durou 3 semanas (20 dias), sendo o tempo de realização de atividade física voluntária (A), distância semanal percorrida (B), velocidade média (C) e gasto calórico (D).

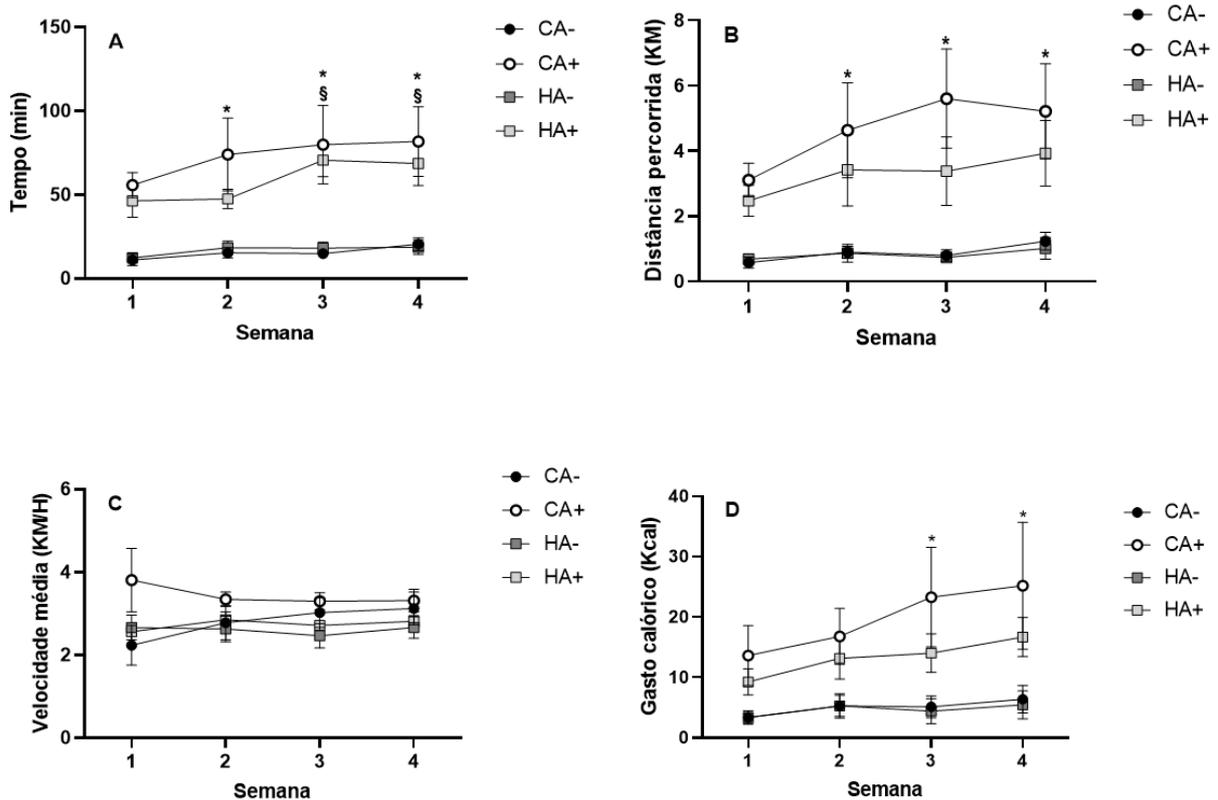


Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA^-), Controle mais ativo (CA^+), Hipoproteico menos ativo (HA^-) e Hipoproteico mais ativo (HA^+); (CA^- , $n = 6$), (CA^+ , $n = 6$), (HA^- , $n = 6$) e (HA^+ , $n = 6$). Os dados estão representados por média \pm SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. * $p \leq 0,05$ controle menos ativo versus controle mais ativo e § $p \leq 0,05$ hipoproteico menos ativo vs. hipoproteico mais ativo.

Fonte: A autora, 2024.

Diferenças significativas no tempo não foram observadas entre os grupos controles mais ativo e menos ativo (CA^+ e CA^-). Em relação à distância, o controle mais ativo percorreu uma quilometragem média maior na terceira semana, sendo CA^+ versus CA^- ($p=0,01$). A velocidade média e o gasto calórico entre os grupos não apresentaram diferenças significativas, embora aparentemente os grupos hipoproteicos HA tenham apresentado um gasto calórico menos em relação ao controles (CA) (figura 6 C e D).

Figura 6 - Parâmetros de atividade física voluntária da prole registradas no período experimental que durou 4 semanas (50 dias), sendo o tempo de realização de atividade física voluntária (A), distância semanal percorrida (B), velocidade média (C) e gasto calórico (D).



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA^-), Controle mais ativo (CA^+), Hipoproteico menos ativo (HA^-) e Hipoproteico mais ativo (HA^+); (CA^- , $n=6$), (CA^+ , $n=6$), (HA^- , $n=6$) e (HA^+ , $n=6$). Os dados estão representados por média \pm SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. * $p \leq 0,05$ controle menos ativo versus controle mais ativo e § $p \leq 0,05$ hipoproteico menos ativo vs. hipoproteico mais ativo.

Fonte: A autora, 2024.

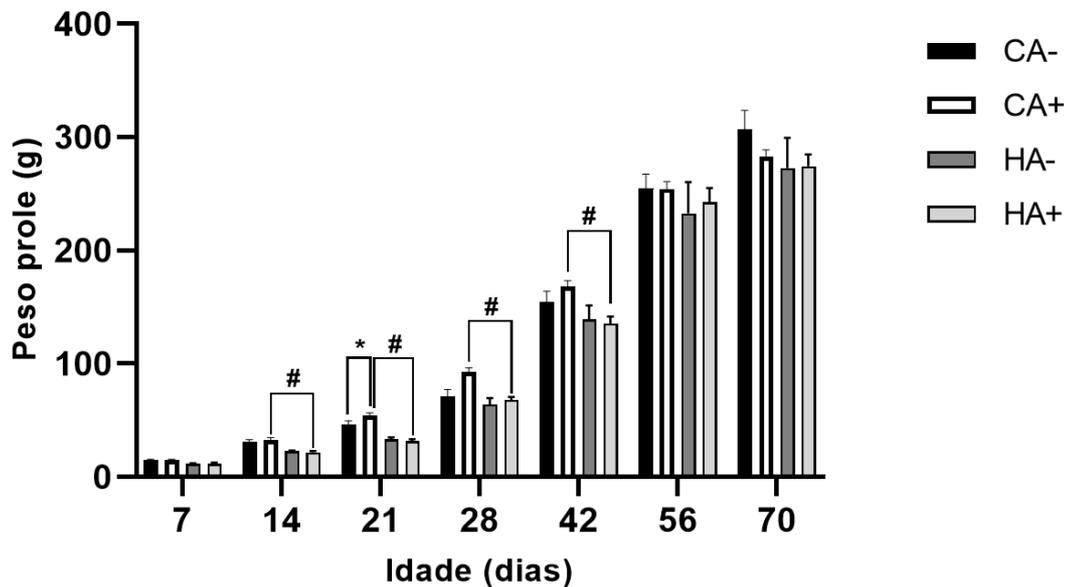
No período experimental, os animais apresentaram diferenças no tempo de ATV e na distância percorrida a partir da segunda semana. CA⁺ versus CA⁻ obteve diferença em relação a tempo ($p \leq 0,001$) e distância percorrida ($p = 0,01$) na segunda, terceira e quarta semana (figura 6 A e B). HA⁺ versus HA⁻ apresentou diferença no tempo ($p \leq 0,01$) na terceira e quarta semana (figura 6 A e B). Em relação a velocidade média, não houve diferenças entre os grupos, mas o gasto calórico foi maior entre os grupos CA⁺ e CA⁻ na terceira e quarta semana (figura 6 C e D). Os CA e HA menos ativos não apresentaram diferenças estatísticas entre si (figura 6 A – D).

5.3 Peso e consumo alimentar

Durante a lactação os animais hipoproteicos tiveram peso menor em relação ao controle, essas diferenças foram mais evidentes entre os animais mais ativos (CA⁺ e HA⁺), na semana do desmame, aos 21 dias, diferenças no peso também foram observadas entre os grupos controle mais ativo e menos ativo. A diferença no peso entre os grupos CA⁺ e HA⁺ permaneceram até a semana 42, após esse período de tempo os grupos não apresentaram um ganho de peso corporal estabilizado, sem diferenças entre si (figura 7).

Não foram encontradas diferenças no consumo alimentar absoluto e relativo entre os grupos (figura 8 A e B), embora o gasto calórico do CA⁺ tenham ficado maior nas semanas 3 e 4 de AFV (figura 6 D). Também diferenças no consumo alimentar e alterações no peso corporal não foram observadas nesse mesmo período (figura 7 e figura 8). Alterações na ingestão calórica total, proteica, glicídica e lipídica também não foram observadas entre os grupos (figura 9 A – D).

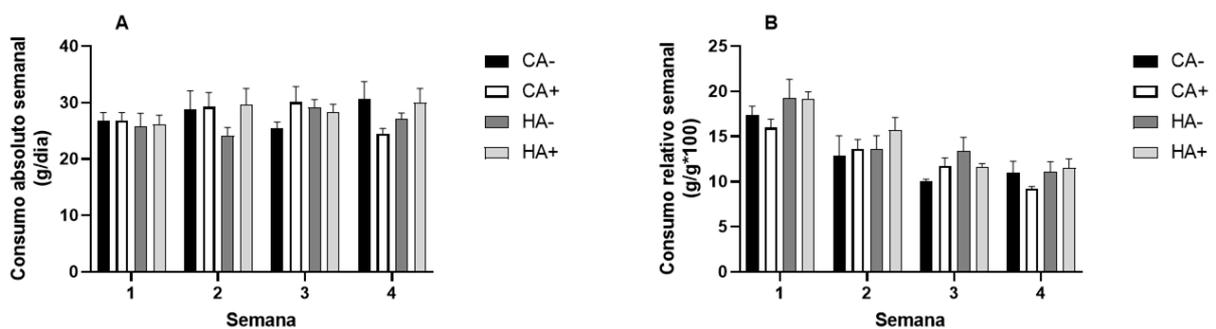
Figura 7 - Ganho de peso corporal da prole em gramas (g).



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média ± SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. * $p \leq 0,05$ controle menos ativo versus controle mais ativo e # $p \leq 0,05$ controle mais ativo vs. hipoproteico mais ativo.

Fonte: A autora, 2024.

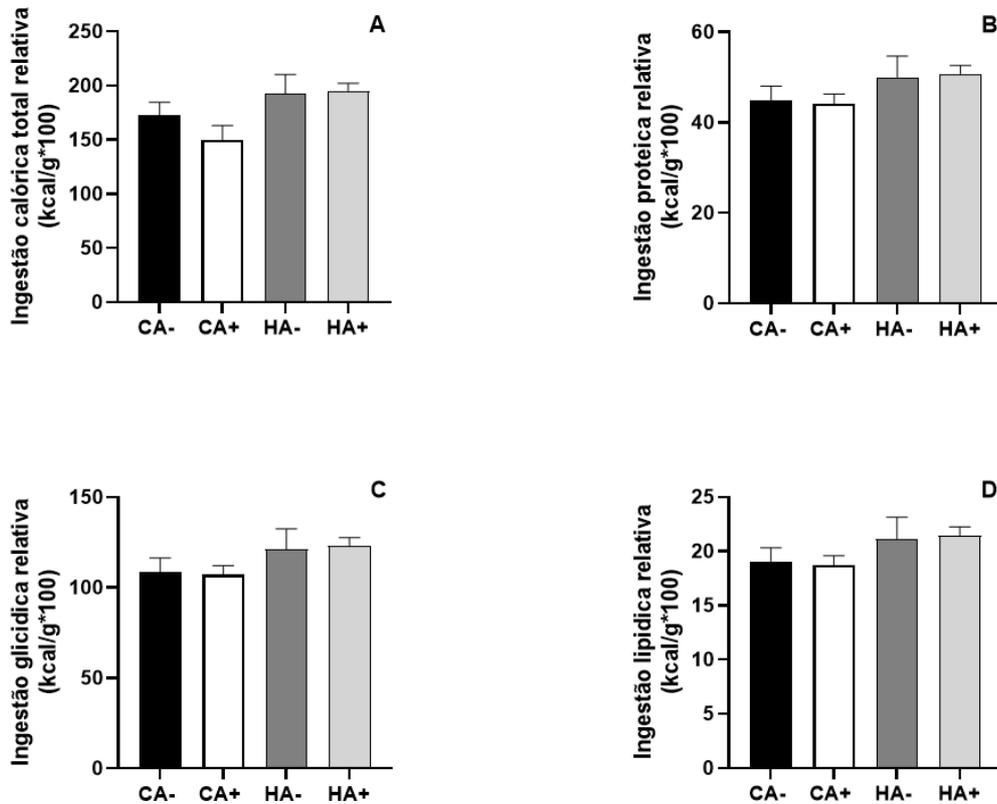
Figura 8 - Consumo alimentar semanal absoluto (A) e relativo (B) da prole em gramas por dia.



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média ± SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. Valores de significância utilizados para $p \leq 0,05$.

Fonte: A autora, 2024.

Figura 9 – Ingestão calórica total (A), proteica (B), glicídica (C) e lipídica (D) relativa da prole.



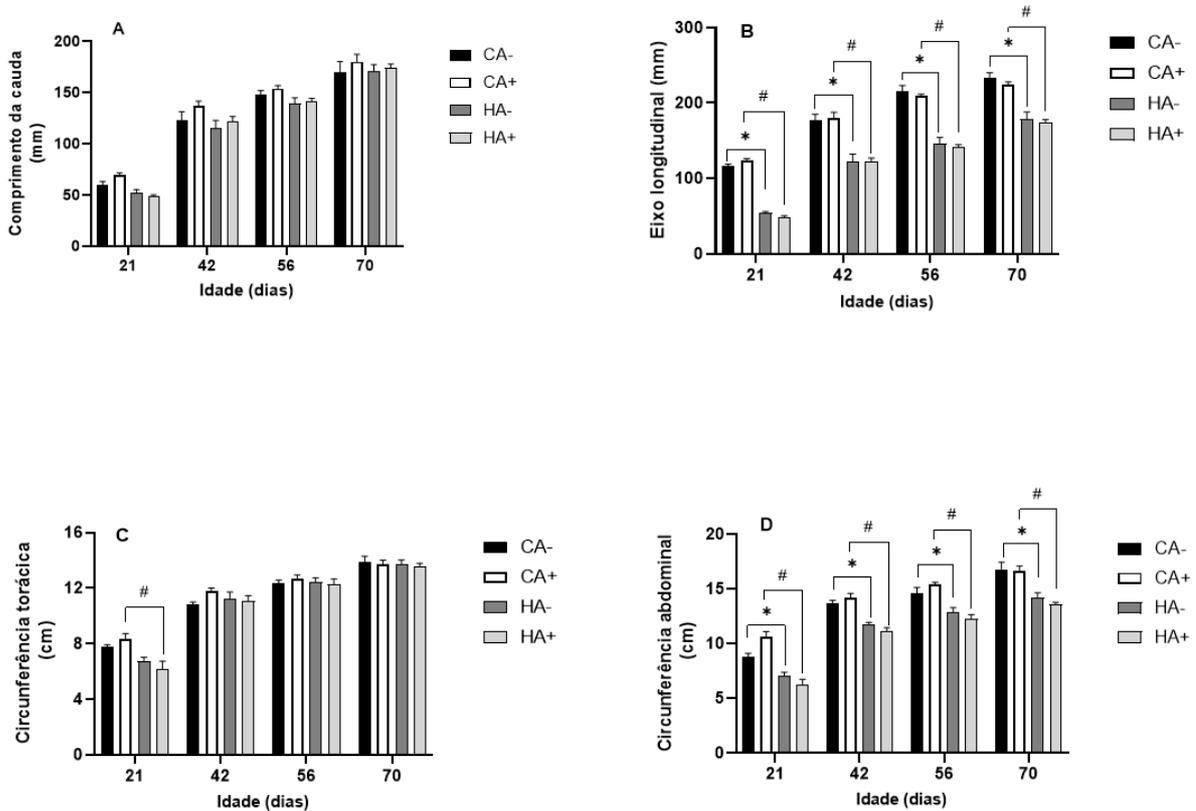
Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média ± SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. Valores de significância utilizados para $p \leq 0,05$.

Fonte: A autora, 2024.

5.4 Medidas murinométricas

Os animais do grupo hipoproteico apresentaram tamanho e circunferência abdominal menor que os controles (CA⁻ vs HA⁻ e CA⁺ vs HA⁺), durante todo o período experimental após o desmame até os 70 dias de vida. Embora o eixo longitudinal apareça maior, os grupos não apresentaram diferenças no tamanho da cauda durante esse mesmo período (figura 10 A, B e D). Aos 21 dias de vida o HA⁺ tinha circunferência torácica menos que o CA⁺ ($p < 0,001$), essa diferença desapareceu ao longo das semanas (figura 10 C).

Figura 10 – Medidas murinométricas da prole. Comprimento da cauda (A), eixo longitudinal (B), circunferência da cauda (C) e circunferência abdominal (D).



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média \pm SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. * $p \leq 0,05$ controle menos ativo *versus* Hipoproteico menos ativo e # $p \leq 0,05$ controle mais ativo *vs.* hipoproteico mais ativo.

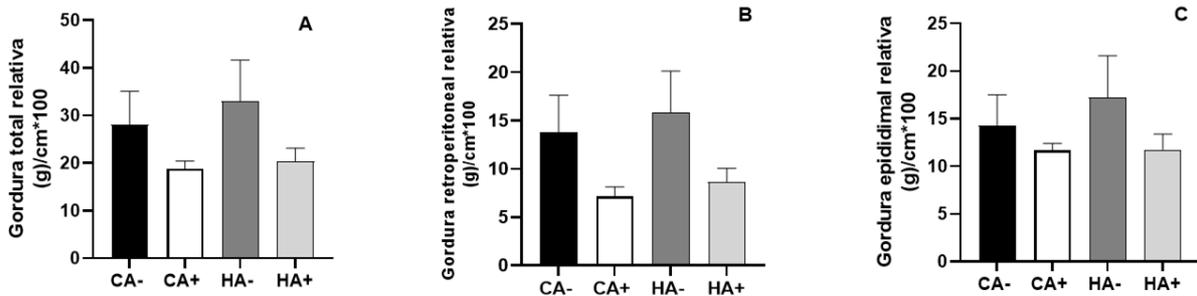
Fonte: A autora, 2024.

5.5 Tecido adiposo e músculo esquelético úmido e seco

Apesar de maior atividade física realizada por CA⁺ e HA⁺ em distância, tempo e gasto calórico (figura 7 A – D), o percentual de gordura total, retroperitoneal e epididimal não apresentaram diferenças significativas entre nenhum dos grupos aos 71 dias de vida (figura 11 A – C). A quantidade de tecido adiposo relativo pelo consumo alimentar também não apresentou diferenças estatísticas (figura 12). Não houve diferenças nos pesos dos músculos úmidos (figura 13 A – D). O gastrocnêmio

seco foi maior no CA⁺ em relação ao HA⁻ ($p = 0,02$) e o sóleo, EDL e tibial anterior seco não apresentaram diferenças percentuais entre os grupos (figura 14 A – D).

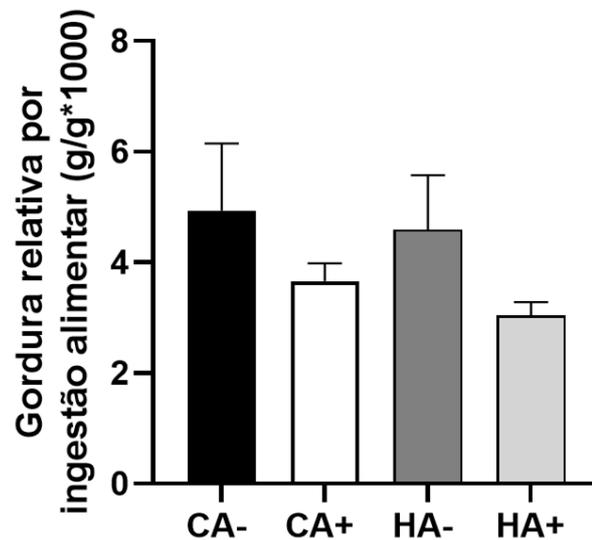
Figura 11 – Gordura relativa total (A), retroperitoneal (B) e epididimal da prole.



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média \pm SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. Valores de significância utilizados para $p \leq 0,05$.

Fonte: A autora, 2024.

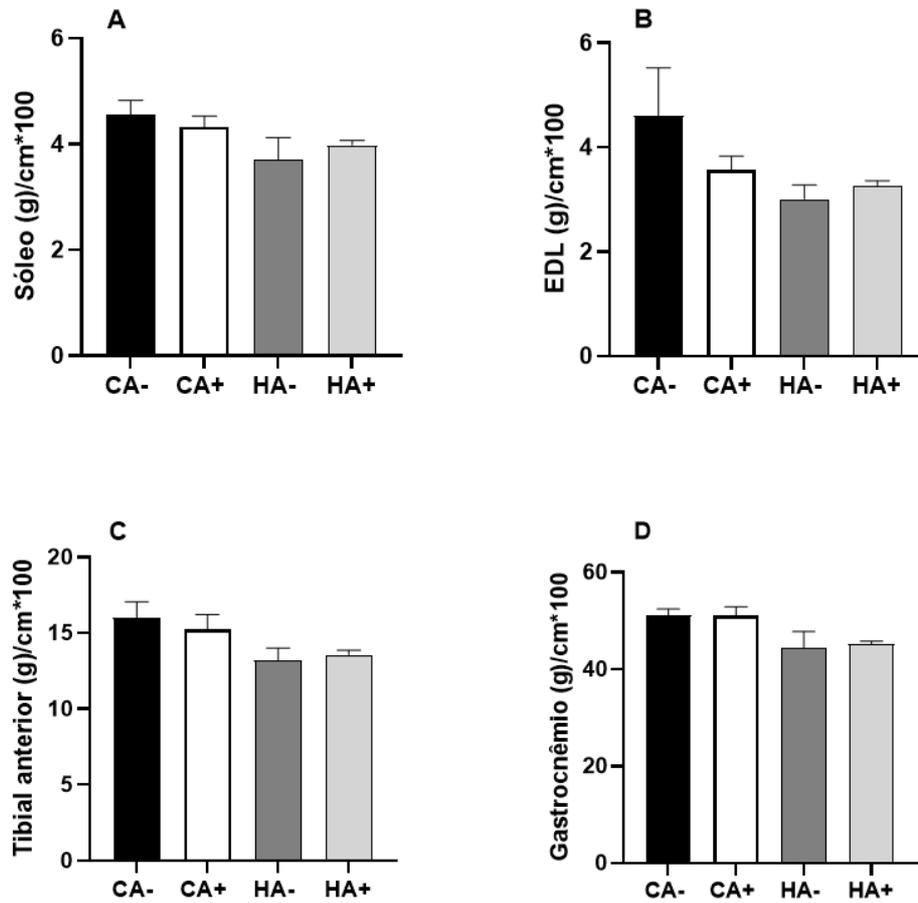
Figura 12 – Gordura relativa pela ingestão alimentar da prole.



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média \pm SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. Valores de significância utilizados para $p \leq 0,05$.

Fonte: A autora, 2024.

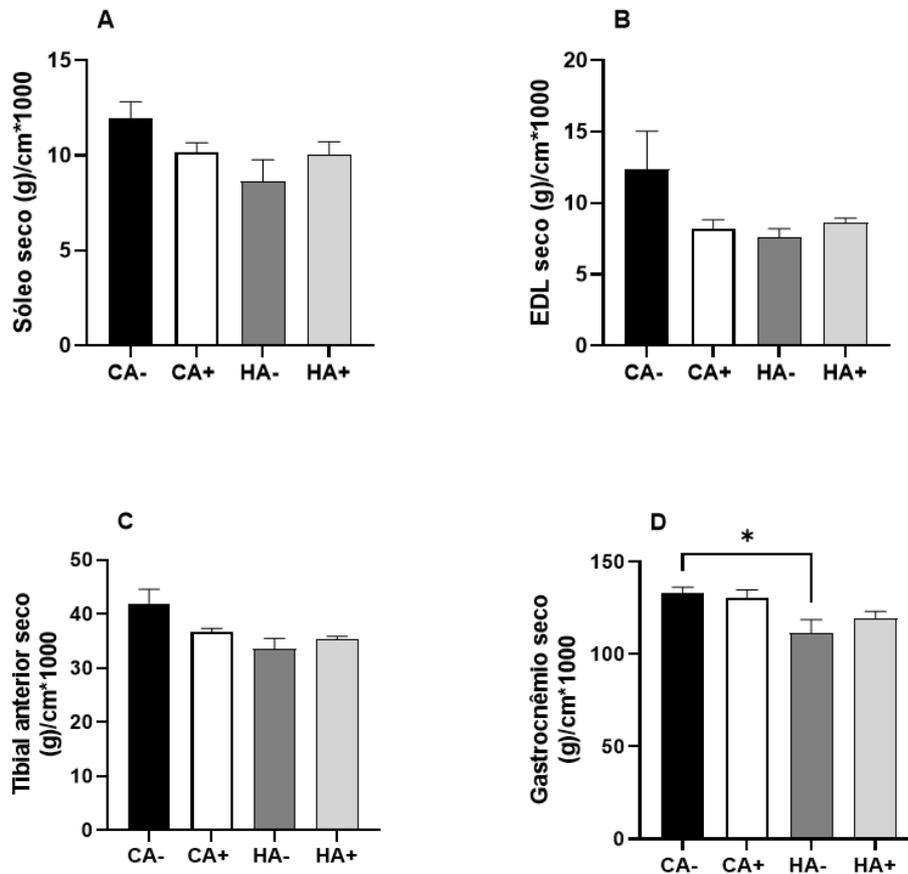
Figura 13 – Peso úmido dos músculos sóleo (A), EDL (B) Tibial anterior (C) e gastrocnêmio (D) da prole.



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média \pm SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. Valores de significância utilizados para $p \leq 0,05$.

Fonte: A autora, 2024.

Figura 14 – Peso seco dos músculos sóleo (A), EDL (B) Tibial anterior (C) e gastrocnêmio (D) da prole.



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média ± SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. * $p \leq 0,05$ para CA⁻ vs. HA⁻.

Fonte: A autora, 2024.

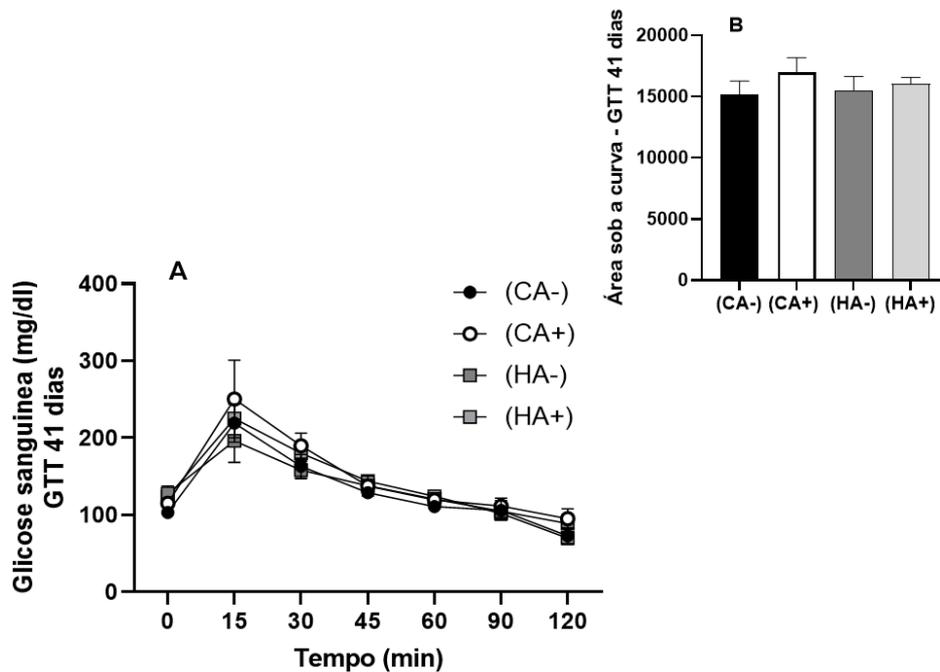
5.6 Tolerância a glicose (GTT)

Os testes de tolerância a glicose intraperitoneal (GTT) foram realizados após o período de adaptação a AFV, aos 41 dias (figura 15) e no fim do período experimental, aos 70 (figura 16) dias de vida para avaliar os efeitos da dieta hipoproteica na resposta glicêmica dos grupos. As medições de glicose em jejum foram semelhantes entre os grupos aos 41 e 70 dias (figura 15 e 16), os ratos receberam uma superdosagem de glicose 50% (2,0g/Kg) intraperitoneal e a glicemia

foi avaliada durante um tempo de 2 horas.

A área total sob a curva (AUC) da resposta glicêmica, foi calculada para cada grupo experimental (figura 15 B e figura 16 B). Aos 41 dias, o decaimento glicêmico aconteceu de forma similar entre os grupos não apresentando diferenças (figura 15 B). Aos 70 dias, após a aplicação de sobrecarga de glicose, ocorreu aumento nos tempos 15 e 30 min da glicemia no CA+ em relação ao HA+ ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente), que foi estabilizada nos minutos seguintes, e a AUC não apresentou significância entre os grupos. (figura 16 A e B).

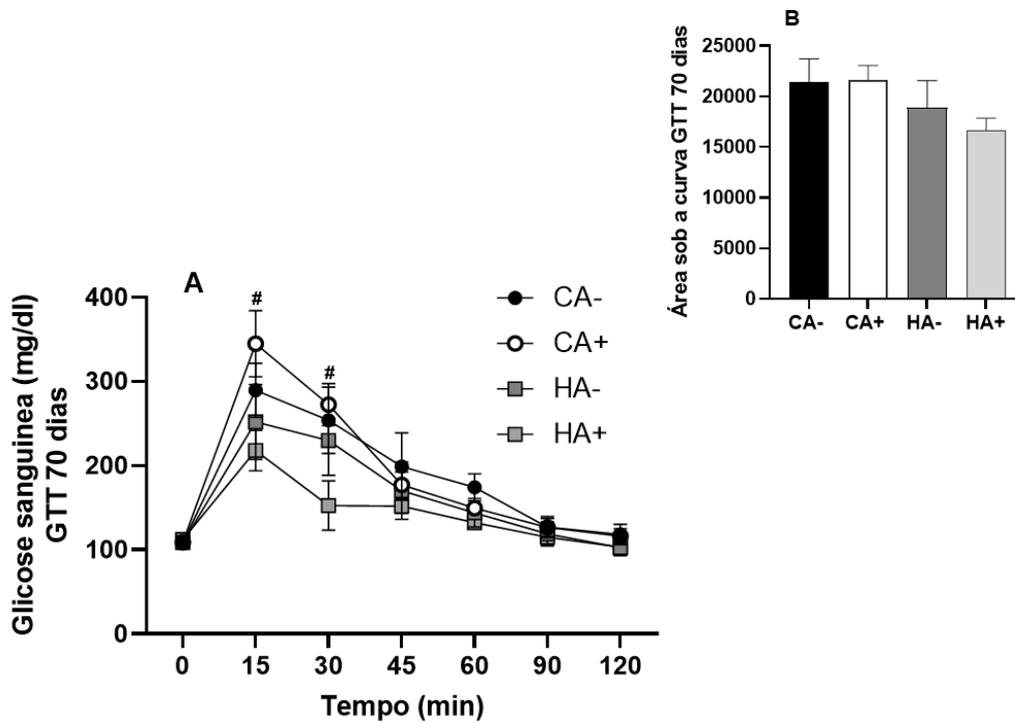
Figura 15 – Teste de tolerância a glicose (GTT) na prole aos 41 dias (A) e area sob a curva aos 41 dias (B).



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média \pm SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de Tukey. Valores de significância utilizados para $p \leq 0,05$.

Fonte: A autora, 2024.

Figura 16 – Teste de tolerância a glicose (GTT) na prole aos 70 dias (A) e area aob a curva aos 70 dias (B).



Os grupos são os seguintes: Controle menos ativo (CA⁻), Controle mais ativo (CA⁺), Hipoproteico menos ativo (HA⁻) e Hipoproteico mais ativo (HA⁺); (CA⁻, n = 6), (CA⁺, n = 6), (HA⁻, n = 6) e (HA⁺, n = 6). Os dados estão representados por média \pm SEM e foi utilizado ANOVA *two way* com pós teste de *Tukey*. Valores de significância utilizados para $*p \leq 0,05$ CA⁺ vs. HA⁺.

Fonte: A autora, 2024.

6. DISCUSSÃO

Os animais mais ativos com dieta materna hipoproteica passaram menos tempo no cicloergômetro, percorreram menor distância e tiveram menor gasto calórico em relação ao controle mais ativo no período experimental. No entanto, o nível de atividade física não influenciou no consumo alimentar entre os grupos e não interferiu na massa muscular e no metabolismo da glicose independentemente da dieta materna. Embora os resultados possam sugerir que os animais que tiveram maior tempo de prática de atividade física voluntária provocaram uma redução no tecido adiposo total do CA+ e HA+, diferenças estatísticas não foram encontradas.

Alterações no peso corporal materno entre ratas alimentadas com dieta hipoproteica em relação ao grupo controle durante a fase gestacional não foram observadas. Esses dados estão de acordo com estudos anteriores, no qual, não observaram diferença no ganho de peso corporal, sugerindo que é possível a massa de gordura corporal ter aumentado às custas da massa magra em mães com restrição proteica (Mohammed *et al.*, 2023). Durante a lactação, ocorreu ainda uma redução do peso materno ao longo dos dias em ambos os grupos, o que está de acordo com observações anteriores, sugerindo que os requisitos muito altos de energia e aminoácidos para o crescimento dos filhotes podem ter induzido um catabolismo de proteínas e perda de massa magra (Waitzberg, 2013).

Alterações no perfil hormonal, no padrão de crescimento e no metabolismo de lipídios e carboidratos de proles em decorrência de uma dieta materna deficitária nas fases críticas do desenvolvimento já foram observadas (Moullé, 2023), a exposição à nutrição inadequada durante o desenvolvimento intrauterino pode induzir alterações duradouras na expressão genética, dando origem a um "fenótipo econômico" que

prioriza a preservação da vida e o crescimento do órgão vital, o cérebro, em face de condições nutricionais inadequadas. Diante disso, o feto e os recém-nascidos geralmente apresentam crescimento comprometido em termos de comprimento e peso (Alves e Alves, 2024).

Os filhotes provenientes de ratas com dieta hipoproteica deste estudo nasceram com menor peso e menor comprimento, estando de acordo com observações de estudos anteriores. No entanto, eles mantiveram um peso menor até o 42º dia de vida, momento no qual apresentaram um ganho de peso e ficaram com massa corporal similar ao do grupo controle, e, assim permaneceram com pesos recuperados e estabilizados nas semanas seguintes. Estudos anteriores demonstraram mudanças variáveis no peso ao nascer e ganho de peso corporal em modelos animais de restrição proteica materna ou calórica perinatal, normalmente acontece um aumento de massa corporal da prole na puberdade, que é dos dias 42º à 49º dia de vida para machos, momento que há um pico no ganho de peso (Gehring, Gaudichon, Even, 2020).

Em relação ao comprimento, o eixo longitudinal do grupo com restrição proteica materna permaneceu menor durante todo o período experimental, até o 71º dia de vida. Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores que indicaram que filhotes de mães subnutridas experimentaram uma trajetória de crescimento pós-natal reduzida (Alves e Alves, 2024; Ferraz-Bannitz, 2024). Como diferenças no peso e comprimento aparecendo na idade adulta, aos 210 dias de idade (Vasconcelos *et al.*, 2022).

A circunferência abdominal foi reduzida nos hipoproteicos no início e ao longo da vida, estando em desacordo com estudos anteriores que apontam crescimento retardado ao longo da vida e circunferência abdominal maior (Fidalgo *et al.*, 2013).

Além disso, estudos anteriores identificaram mudanças epigenéticas na formação do fenótipo adulto de proles que receberam dieta com baixa proteína em períodos críticos de desenvolvimento, de modo que eles têm um aumento de peso posterior e permanecem mais pesados em relação aos animais controle durante a maior parte da vida adulta (Jian-Hua *et al.*, 2009). Como os animais deste estudo foram eutanasiados em idade inferior aos referidos anteriormente, e, pesquisas recentes mostraram que o crescimento de recuperação associado à plasticidade metabólica aparece em dias de vida mais avançados (Vasconcelos *et al.*, 2022), é possível que o comprimento e circunferência abdominal menor esteja relacionado a baixa idade deles.

A corrida de rodas e a atividade física materna iniciada no início da gravidez induz adaptações feto-placentárias e pode ser considerada um meio terapêutico de combater os efeitos da subnutrição materna, podendo ser uma estratégia útil para aumentar a disponibilidade de nutrientes e oxigênio para o feto (Fragoso *et al.*, 2017). Em contrapartida, estudos com atividade física voluntária materna, antes e durante a gestação, apresentam resultados contrários e não demonstram evidências de que a composição corporal da prole ao longo do desenvolvimento ou os níveis de AF na idade adulta fossem afetados (Scott, 2015).

A atividade física realizada pela prole em idade jovem pode ser uma estratégia igualmente eficaz na redução dos efeitos adversos de uma dieta deficiente em proteínas no início da vida, podendo estar ligada ao controle do peso após o 42º DPN da prole, considerando que a AFV se iniciou ainda no período da adolescência entre eles (21º- 41º dia de vida). No entanto, não aparenta estar relacionada a uma menor circunferência abdominal, já que as diferenças aparecem entre os grupos hipoproteico e controle, independentemente de serem menos ou mais ativos

fisicamente. Importante ressaltar que existem algumas limitações deste modelo experimental, incluindo a grande variabilidade no tempo e distância percorrida entre os animais (Figura 6).

Não houve diferenças significativas no consumo alimentar semanal entre os grupos e nem no percentual energético, glicêmico, proteico e lipídico. Considerando que a dieta ofertada apresentava quantidades ideais de todos os macronutrientes, era esperado que não houvesse necessidade de os animais tentarem compensar uma deficiência energética aumentando o consumo alimentar, nem influência na prática de corrida de rodas (Khuhee e Yoon, 2024; Colleen, Burghardt e James, 2012). Era esperado que a ingestão calórica ajustada pela massa corporal aumentasse com o acesso à roda, mas aparentemente somente o estímulo da atividade física não é o suficiente para gerar alterações no padrão de consumo alimentar entre os grupos.

O acesso à roda no início da vida não tem efeito significativo na massa corporal, magra ou gorda, entre os grupos mais ativos (Cadney, 2021). Os resultados desse estudo embora não tenham diferenças estatísticas na quantidade de tecido adiposo branco (figura 11 A – C), os dados sugerem uma aparente redução no tecido adiposo dos grupos mais ativo ao fim do período experimental, porém, esses efeitos poderiam ser observados melhor em um período de exposição maior ao longo do tempo a AFV. Outro fator limitante pode ter sido a quantidade de animais por grupo, estudos posteriores podem utilizar um protocolo similar de AFV com um tamanho amostral maior.

A restrição proteica na lactação tem reduzido o peso do músculo esquelético em camundongos no desmame (Ersoy, 2024), esse resultado aparenta ter sido corrigido com uma dieta proteica normal na idade jovem adulta. Considerando que o protocolo de atividade física voluntária não apresenta uma intensidade controlada da

atividade, resultados podem aparecer de forma muito variável entre os animais, era esperado que diferenças estatísticas no peso dos músculos não fossem evidentes mediados por estímulo da AFV.

A tolerância à glicose ao longo do tempo não alterou entre os grupos aos 41 dias. Alguns estudos que realizaram teste de tolerância a glicose entre grupos com exercício e sedentário também não mostraram melhora antecipada na tolerância à glicose (Platt, 2022). Talvez um exercício mais intenso possa ter maior impacto na tolerância à glicose. Aos 70 dias, o grupo controle mais ativo apresentou maior glicemia após sobrecarga de glicose ao grupo hipoproteico mais ativo nos tempos de 15min e 30min. Pesquisadores identificaram níveis alterados de corticosterona em animais praticantes de atividade física espontânea, o que pode interferir na glicemia (Rostami, 2022). O estudo atual não incluiu análises de corticosterona e outros hormônios (glucagon, GH e adrenalina), estudos posteriores utilizando AFV podem avaliar este hormônio e observar efeitos envolvidos no metabolismo da glicose.

O presente estudo concentrou-se em observar os efeitos que uma dieta materna restrita em proteínas durante as fases de gestação e lactação causa na prole interferindo em seu metabolismo e crescimento, alterações no padrão de captação de glicose e como a prática de AF poderia atenuar efeitos adversos ou ser alterada entre os grupos em função da dieta materna. A prática de atividade física maior no CA+ foi de acordo com estudos anteriores realizados em idade materna (Fragoso, 2017), mesmo assim a intensidade e duração AFV utilizada nesse estudo podem não ter sido suficientes para provocar mudanças significativas em outros parâmetros avaliados como o peso corporal, que permaneceu similar entre os grupos mais ativos e menos ativos, fator que pode ter acontecido entre os HA por influência da dieta nos períodos iniciais da vida, no qual eles nascem menores, aumentam o peso após 42

dias e permanecem estáveis similar ao seu grupo controle mais e menos ativo, como visto em pesquisas anteriores (Jian-Hua *et al.*, 2009; Gehring, Gaudichon, Even, 2020).

O consumo alimentar e energético foi inalterado entre os grupos, não aparentando influenciar ou ser influenciado pelo nível de AF, estudos anteriores realizando diferenças no consumo energético materno praticante de AFV ao ser administradas dietas como quantidades energéticas e de macronutrientes maternas diferentes (Rostami, 2022; Scott, 2024), considerando a dieta em quantidades ideais de nutrientes utilizada na prole desse estudo era esperado a ausência de alterações no consumo, o que corrobora com estudos anteriores com está mesma característica dietética (Khuhee e Yoon, 2024). A intensidade da AF não ter provocado alterações no peso muscular está de acordo com estudos anteriores que compararam AFV com protocolos de exercícios mais intensos e resultados mais evidentes (Rostami, 2022), resultados do tecido adiposo sem diferenças estatísticas e do pico de glicose mais elevado no CA+ durante o GTT é inesperado, considerando que a literatura sugere que a AFV reduz a gordura corporal e está associada a uma melhor regulação da glicose e uma menor resposta glicêmica após a ingestão de glicose.

Estudos anteriores em roedores machos expostos a rodas de corrida voluntárias por 6–8 semanas mostraram melhorias no controle da glicemia (Ko Rim *et al.*, 2018), o aumento da AF é associado à diminuição dos níveis de glicose no sangue, o que contrasta com os resultados obtidos neste estudo. No entanto, estudos analisando AFV e exercício aeróbico perceberam que mesmo com quantidade reduzida do tecido adiposo, mudanças positivas na homeostase da glicose não foram observadas, esse estudo vai de acordo com o nosso que pode ter sofrido influência da intensidade e duração da atividade física realizada pelos animais que não foram

uniformemente controladas (O'Neill *et al.*, 2022), o que é característico da AFV, uma modalidade de treinamento sem intensidade ou duração fixa. Mais estudos envolvendo atividade física voluntária em prole de dieta materna com baixa proteínas podem ser feitos com uma quantidade de animais por grupo maior e com controle de intensidade na resistência do cicloergômetro monitorado.

Portanto, a atividade física está associada à efeitos, tais como, redução de gordura corporal e controle glicêmico, mas os resultados do presente estudo sugerem que abordagem mais detalhadas entre AF e dieta nos períodos críticos de desenvolvimento e do período experimental, pode ser necessária para entender a influência no metabolismo da glicose. Estudos com AFV posteriores podem ser considerados adicionando um grupo sedentário como parâmetro para ausência completa de AF, podendo assim identificar até que ponto a atividade física não se altera e/ou altera o metabolismo da prole mesmo que realizada minimamente, e, fatores como a intensidade do exercício e adaptação metabólica.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mudanças no consumo alimentar, energético e de macronutrientes não foram observados entre os grupos, independentemente dos níveis de atividade física. Alterações significativas nos pesos dos músculos úmido e seco e na tolerância a glicose também não foram aparentes. Uma dieta hipoproteica materna em períodos críticos do desenvolvimento não modificou significativamente o peso na gestação e lactação materno, mas alterou o peso e comprimento ao nascer da prole. As diferenças de peso da prole foram superadas a partir do dia 42^o de vida, mas alterações no comprimento e na circunferência abdominal não foram observadas aos 71 dias de vida. Animais mais ativos com dieta hipoproteica materna aparentaram realizar menor tempo e distância percorrida no cicloergômetro em relação ao grupo dieta controle. No entanto, embora o estudo possa sugerir uma possível redução na gordura total dos grupos mais ativos (hipoproteico e controle) em relação aos menos ativos, as diferenças estatísticas não foram significativas. Considerando que o protocolo de atividade física voluntária não apresenta uma intensidade controlada da atividade, resultados podem aparecer de forma muito variável entre os animais.

8. REFERÊNCIAS

MEZA, M. N. *et al.* Changes in amino acid profiles and liver alterations in pregnant rats with a high carbohydrate/low protein diet. **Rev. Annals of Hepatology**. v. 18. n. 2, p. 353-345, 2019.

KALHAN, S.C. Protein Metabolism in Pregnancy. **Rev. The American Journal of clinical Nutrition**. Springer, New York. v. 71, p. 1249 – 1255, 2000.

AMORIM, M.F. *et al.* Can physical exercise during gestation attenuate the effects of a maternal perinatal low-protein diet on oxygen consumption in rats?. **Rev. The Physiological Society**. Recife, Pernambuco. v.94, p.906–913, 2009.

FALCÃO-TEBAS, F. *et al.* Maternal low-protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats. **Rev. British of Nutrition**. Recife, Pernambuco v. 107, n. 3, p. 372-377, 2012.

HAIJUN, G., HO E., YALLAMPALLI, C. Ghrelin doesn't limit insulin release in pregnant rats fed low protein diet. **Rev. Frontiers In Bioscience**. v.22. p. 1523-1533, 2017.

MELLO, M. *et al.* Glucose homeostasis in pregnant rats submitted to dietary protein restriction. **Rev. research communications in molecular pathology and pharmacology**. v. 46, p. 229-246, 2003.

PINHEIRO, A. R. *et al.* Protein restriction during gestation and/or lactation causes adverse transgenerational effects on biometry and glucose metabolism in F1 and F2 progenies of rats. **Rev. clinical science**. Londres. v. 114, p. 381-392, 2008.

GARLAND, T. *et al.* The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and

rodent perspectives. **Rev. experimental biology**. v. 214, p. 206-229, 2011.

ANDERSON, E.; SHIVAKUMAR, G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. **Rev. Frontiers in Psychiatry**. Dallas. v. 4, n. 27, p. 1-4, 2013.

KAUTZKY, A.; W., HANDISURYA, A. Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter!. **Rev. Clinical investigation**. Viena. v. 39, p.631-648, 2009.

MORGANE, P.J.; MOKLER, D.J.; GALLER, J.R. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. **Rev. Neurosci Biobehav**. v. 26, n. 4, p. 471-483, 2002.

CHAMPAGNE. A. F. Epigenetics and developmental plasticity across species. **Rev. Psychobiol**, v. 1, p. 33-41, 2013.

SINCLAIR S.K. *et al.* The developmental origins of health and disease: current theories and epigenetic mechanisms. **Rev. Reprod Fertil Suplemento**. v. 64, p. 425-43, 2007.

NELSON, David L.; COX, Michael M.. Princípios de bioquímica de Lehninger. Ed. 7ª Porto Alegre: Artmed, 2019.

ALBERTS, Bruce. Biologia molecular da célula. Porto Alegre. Ed. 6ª Porto Alegre: Artmed, 2017.

SAWAYA, A.L.; LEANDRO, C.G.; WAITZBERG, D. Fisiologia da Nutrição na Saúde e na Doença: da biologia molecular ao tratamento. São Paulo: Atheneu, 2013.

SILVERTHORN, D. Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada, 7ª Edição, Artmed, 2017.

GUYTON, A.C. e Hall J.E.– Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

JONES P. L. et al. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. **Rev. Nature Genetics**. v. 2, p. 187- 191, 1998.

PESSIN, J.E.; SALTIEL, A.R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **Rev. clinical research**. v. 9, p. 106-165, 2000.

BARKER, D.J. *et al.* The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. **Rev. Heart Fail**. v. 8, p. 819 – 825, 2010.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Rev. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Campinas. v. 46, 2002.

SOUZA, D. F. *et al.* A low-protein diet during pregnancy alters glucose metabolism and insulin secretion. **Rev. cellular biochemical function**. v. 30, p. 114-121, 2012.

FREITAS, M C; CESCHINI, F L; RAMALLO, B T. Resistência à insulina associado à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Rev. Brasileira de Ciência e Movimento**. v. 3, p. 139-147, 2014.

FRAGOSO, J. *et al.* Maternal voluntary physical activity attenuates delayed neurodevelopment in malnourished rats. **Rev. Experimental Physiological**. v.102, p. 1486-1499, 2017.

FERRAZ-BANNITZ, R. *et al.* Dietary protein restriction improves metabolic dysfunction in patients with metabolic syndrome in a randomized, controlled trial. **Rev. Nutrients**, v. 14, n. 13, p. 2670, 2022.

PAULI, J. R. *et al.* Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Rev. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 53, n. 4, p. 399-408, 2009.

SALLES, B. C. C., TERRA, M. C., PAULA, F. B. A. Artigo de revisão: Sinalização mediada pela insulina em vias anabólicas. **Rev. Farmácia Generalista**. v. 1, n. 2, p. 25-45, 2019.

TEIXEIRA, S. D. S. Mecanismos envolvidos na ação não genômica do hormônio tireoidiano sobre a expressão e translocação da isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT4): Estudo no tecido muscular esquelético e adiposo. 2010. n. 108. (Ciências da saúde) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Oliveira, I. S.; MACEDO, M. A. **Manual de dietas hospitalares HU UNIVASF**. Petrolina: HU UNIVASF, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br>. Acesso em: 24/08/2024..

Mais de 21 milhões de brasileiros não têm garantia de ter um prato de comida todos os dias, diz ONU. **Jornal Nacional**. 12 de Julho de 2023. Disponível em: <https://g1.globo.com>. Acessado em: 07/08/2024

LI, J.; LOERBROKS, A.; ANGERER, P. Physical activity and risk of cardiovascular disease what does the new epidemiological evidence show?. **Rev. Current Opinion in Cardiology**. v. 5, p. 575-583, 2013.

BENLIDAYI, I. C. The effects of exercising on psychological well-being in older adults. **Rev. Anti-Aging Eastern Europe**. v. 2, n. 1. p. 36-41, 2023.

ANDERSON, E., DURSTINE, J. L. Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. **Rev. Sports Medicine and Health Science**. v.1, n.1. p. 3-10, 2019.

DAVID, W. *et al.* High-Intensity Resistance Training Improves Glycemic Control in

Older Patients With Type 2 Diabetes. **Rev. Diabetes care.** v.25, n.10. p. 1729-1736, 2002.

RICHTER, E. A. Is GLUT4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake?. **Rev. American physiology endocrinology and metabolism.** v. 320, n. 2. p. 240-243, 2021.

RICHTER, E. A.; HARGREAVES, M. Exercise, GLUT4, and Skeletal Muscle Glucose Uptake. **Rev. American physiology endocrinology and metabolism.** v. 9. p. 993-1017, 2013.

FLORES-OPAZO.; MCGEE, S. L.; HARGREAVES, M. Exercise and GLUT4. **Rev. Exercise and Sport Sciences.** v. 48, n. 3. P 110-118, 2020.

FERREIRA, I. Insegurança alimentar nos domicílios brasileiros volta a crescer em 2023. Agência IBGE notícias. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso: 05/05/2024.

YAMAGUCHI, S. et al. Activators of AMP-activated protein kinase enhance GLUT4 translocation and its glucose transport activity in 3T3-L1 adipocytes. **Rev. American physiology endocrinology and metabolism.** v. 289, n 4. P. 643-649, 2005.

KRISTIN, I.; STANFORD, K.; GOODYEAR, L. L. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. **Rev. Advance physiology Education.** v. 38, n. 4. p. 308-314, 2014.

LEE-WEN, P. *et al.* The effectiveness of regular leisure-time physical activities on long-term glycemic control in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Rev. Diabetes Research and Clinical Practice.** v. 113. p. 77-85, 2016.

SYEDA, A. *et al.* The importance of exercise for glycemic control in type 2 diabetes.

Rev. American Journal of Medicine Open. v. 9. p. 1000-1031, 2023.

Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services, U.S.
Dietary Guidelines for Americans., 2020-2025.

PATHY, M.S.J.; BAYER, A. ELDERLY| Nutritional Management og Geriatric Patientes. **Rev. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition.**, v. 2. p. 2028 – 2035, 2003.

ENDRINIKAPOULOS, A. *et al.* Study of the importance of protein needs for catch-up growth in Indonesian stunted children: a narrative review. **Rev. SAGE Open Medicine.** v. 11. p. 1 – 9, 2023.

FERREIRA, I. Insegurança alimentar nos domicílios brasileiros volta a crescer em 2023. Agência IBGE notícias. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso: 05/05/2024.

BOSCH-BAYARD, J. *et al.* Early protein energy malnutrition impacts life-long developmental trajectories of the sources of EEG rhythmic activity. **Rev. NeuroImage.** v. 254. p. 119 – 144, 2022.

CARBONE, J. W. STEFAN, M. Pasiakos 2 Dietary Protein and Muscle Mass: Translating Science to Application and Health Benefit. **Rev. Nutrients.** v. 11. p. 11-36, 2019.

VASCONCELOS, D. A. A., *et al.* Maternal low-protein diet reduces skeletal muscle protein synthesis and mass *via* Akt-mTOR pathway in adult rats. **Rev. Frontiers Nutrition.** v. 9, 2022.

ERSOY, U. *et al.* Lifelong dietary protein restriction accelerates skeletal muscle loss and reduces muscle fibre size by impairing proteostasis and mitochondrial homeostasis. **Rev. Redox Biology.** v. 69, 2024.

ALVES, J. G. B.; ALVES, L. V. Early-life nutrition and adult-life outcomes. *Rev. Jornal de Pediatria*. v. 100. p. 4-9, 2024.

BALASUNDARAM, P.; AVULAKUNTA, I. D. Human Growth and Development. **Rev StatPearls**. 2023.

SHAOYU G. *et al.* A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. **Rev Neuron**. v. 54, n. 4. p. 559-566, 2007.

MARQUES, A. H. *et al.* Maternal stress, nutrition and physical activity: Impact on immune function, CNS development and psychopathology. **Rev. Brain Research**. v. 1617. p. 28-46, 2015.

Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization (WHO), 2020. Disponível em: <https://www.who.int/> Acessado: 22/05/2024.

KENT L.; THORNBURG, A. M. Maternal Malnutrition and Elevated Disease Risk in Offspring. **Rev. Nutrients**. v. 16, n. 16. p. 2614, 2024.

LI-YUAN Z. *et al.* Early-life nutrition and metabolic disorders in later life: a new perspective on energy metabolism. **Rev. Chinese Medical**. v. 133, n. 16, 2020.

VIDYADHARAN, A. V. Prenatal Low-Protein Diet Affects Mitochondrial Structure and Function in the Skeletal Muscle of Adult Female Offspring. **Rev. Nutrients**. v. 14. P.11-58, 2022.

MACHO, P.; LOZANO-DURÁN, R.; ZIPFEL, C. Importance of tyrosine phosphorylation in receptor kinase complexes. **Rev. Trends in Plant Science**. v. 20, n. 5, p. 269-272, 2015.

ZHENG, J. *et al.* Long-Term Effects of Maternal Low-Protein Diet and Post-weaning

- High-Fat Feeding on Glucose Metabolism and Hypothalamic POMC Promoter Methylation in Offspring Mice. Rev. **Frontiers Nutrition**. v. 8, 2021.
- KARLA E. M.; THURMOND, D. C. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. **Rev. Comprehensive Physiology**. v. 10, n. 3. p. 785–809, 2020.
- CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Rev. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**. v. 46, n. 4., 2002.
- Martins, F.S.M. Mecanismos de ação da insulina. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.
- PETERSEN, M. C.; G.I. SHULMAN. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. **Rev. American Physiological Society**. v. 98, n. 4. p. 2133-2223, 2018.
- TURBAN, S, HAJDUCH, E. Protein kinase C isoforms: Mediators of reactive lipid metabolites in the development of insulin resistance. **Rev. FEBS Letters**. v. 585, n. 2. p. 269-374, 2011.
- MOHAMMED, S. *et al.* Gestational low dietary protein induces intrauterine inflammation and alters the programming of adiposity and insulin sensitivity in the adult Offspring. **Rev. The Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 116. p. 109-330, 2023.
- LEGERLOTZ, K. *et al.* Voluntary resistance running wheel activity pattern and skeletal muscle growth in rats. **Rev. Experimental Physiology**. v. 93, n. 6. p. 754-762, 2008.
- LIUQIN, H. *et al.* AMPK Regulation of Glucose, Lipid and Protein Metabolism: Mechanisms and Nutritional Significance. **Rev. Current Protein & Peptide Science**.

v. 18, n. 6. p. 562-570, 2017.

JIAN-HUA, C. *et al.* Maternal Protein Restriction Affects Postnatal Growth and the Expression of Key Proteins Involved in Lifespan Regulation in Mice. **Rev. PLoS ONE.** v.4, n. 3, 2009.

GEHRING, J.; GAUDICHON, C.; EVEN, C. P. Food intake control and body weight regulation by dietary protein« Influence de la teneur en protéines de l'alimentation sur le contrôle de la prise alimentaire et la régulation du poids ». **Rev. Cahiers de Nutrition et de Diététique.** v. 55, n. 6. p. 1-8, 2020.

FIDALGO, M. *et al.* Programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal protein restriction during gestation and lactation are attenuated by maternal moderate–low physical training. **Rev. British Journal of Nutrition.** v. 109, n.3. p. 449 – 456, 2013.

SCOTT, K. S. *et al.* Maternal exercise before and during pregnancy does not impact offspring exercise or body composition in mice **Rev. Journal of Negative Results in BioMedicine.** v. 14. p. 1-9, 2015

KHUHEE, N.; YOON J. P. Protein Restriction in Metabolic Health: Lessons from Rodent Models. **Rev. Nutrients.** v. 229, n. 16, 2024

COLLEEN M. N., BURGHARDT, P., JAMES, A. L. The use of a running wheel to measure activity in rodents: Relationship to energy balance, general activity, and reward. **Rev. Neurosci Biobehav.** v. 36, n. 3. p. 1001–1014, 2012.

CADNEY, M. D. *et al.* Effects of early-life exposure to Western diet and voluntary exercise on adult activity levels, exercise physiology, and associated traits in selectively bred High Runner mice. **Rev. Physiol Biobehav.** v. 234, 2021.

ERSOY, U. *et al.* Lifelong dietary protein restriction accelerates skeletal muscle loss and reduces muscle fibre size by impairing proteostasis and mitochondrial homeostasis. **Rev. Redox Biology**. v. 69, 2024.

PLATT, k. M. *et al.* Effects of Maternal Controlled Exercise on Offspring Adiposity and Glucose Tolerance. **Rev. J Dev Orig Health Dis**. v. 13, n. 4. p. 455–462, 2022.

ROSTAMI, S. *et al.* The Effect of Voluntary Physical Activity in an Enriched Environment and Combined Exercise Training on the Satellite Cell Pool in Developing Rats. **Rev. Frontiers Physiology**. v. 13, 2022.

MOULLÉ, V. S. *et al.* Maternal Protein Restriction in Rats Alters Postnatal Growth and Brain Lipid Sensing in Female Offspring. **Rev. Nutrients**. v. 463, n. 15, 2023.

O'NEILL, C. C. *et al.* The Effects of Exercise Training on Glucose Homeostasis and Muscle Metabolism in Type 1 Diabetic Female Mice. **Rev. Metabolites**. v. 12, 2022.

KO RIM, J. *et al.* Aerobic exercise training decreases cereblon and increases AMPK signaling in the skeletal muscle of STZ-induced diabetic rats. **Rev. Biochemical and Biophysical Research Communications**. v.501, n. 2. p. 448-453, 2018.

9. ANEXO – Parecer do comitê de ética de uso animal



Universidade Federal de Pernambuco
 Centro de Biociências
 Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
 50670-420 / Recife - PE - Brasil
 Fones: 2126 8842
 ceua@ufpe.br

Recife, 29 de dezembro de 2022

Ofício nº 116/22

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

Para: Prof. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos
 Departamento de Nutrição/ Fisiologia Geral/ Fisiologia da Nutrição
 Processo nº0075/2022

Certificamos que a proposta intitulada “**Efeitos da atividade física voluntária sobre a via de sinalização da insulina no músculo esquelético de ratos jovens submetidos à dieta hipoproteica na gestação e lactação.** Registrado como nº0075/2022 sob a responsabilidade da Prof. Diogo Antonio Alves de Vasconcelos Que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 06/12/2022

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/03/2023 a 01/03/2025
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico
Nº de animais	152 animais
Peso/Idade	200-300g/ 0 a 120 dias
Sexo	Macho (136) e Fêmea (16)
Origem: Biotério de Criação	Biotério do Departamento de Nutrição da UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Laboratório de Fisiologia de Nutrição-Lafinnt do Departament de Nutrição-CCS/UFPE.

Atenciosamente


 Prof. Sebastião R. F. Silva
 Presidente CEUA/UFPE
 SIAPE 2345691

